

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

В Алматы прошла
XV «Алматинская школа
эндокринолога»

Клинические
рекомендации
Американской
тиреоидной ассоциации
по лечению гипотиреоза

Новое в контроле диабета

Вновь о парадигме
лечения узлового
коллоидного зоба

Гипотиреоз и сердечно-
сосудистые заболевания

Антиоксидантная
терапия метаболического
синдрома



№5 (51), 2015

Эндокринология
Тиреодология



ДИАБЕТОН® MR 60 МГ

Делимая таблетка



Контроль сахарного диабета 2 типа

Торговое название: Диабетон® MR

Международное непатентованное название: Гликлазид

Лекарственная форма: Таблетки с модифицированным высвобождением, 60 мг

Показания к применению: сахарный диабет 2-го типа у взрослых, когда соблюдение диеты, физическая нагрузка и снижение веса оказываются недостаточными для адекватного контроля уровня глюкозы в крови

Способ применения и дозы:

Препарат предназначен только для взрослых пациентов. Таблетку(и) рекомендуется принимать во время завтрака. В случае пропуска приема очередной дозы на следующий день дозу увеличивать нельзя.

Суточная доза Диабетона® MR составляет от 30 до 120 мг (от ½ до 2 таблеток). Доза препарата подбирается в зависимости от индивидуальной метаболической реакции пациента. Рекомендуемая начальная доза составляет 30 мг в день (½ таблетки Диабетона® MR 60 мг). При неадекватном контроле уровня глюкозы суточная доза препарата может быть постепенно увеличена до 60, 90 или 120 мг. Интервал между каждым увеличением дозы должен составлять не менее 1 месяца, кроме пациентов у которых уровень глюкозы после 2 недель приема уровень глюкозы не снизился. Максимальная рекомендуемая доза составляет 120 мг в день.

Одна таблетка Диабетона® MR 60 мг эквивалентна двум таблеткам Диабетона® MR 30 мг. Таблетка Диабетона® MR 60 мг легко делится, позволяя адаптировать дозировку препарата. Способы применения для особых групп пациентов см. инструкцию по медицинскому применению.

Побочные действия: Гипогликемия, расстройства желудочно-кишечного тракта, обратимые нарушения картины крови и функции печени, аллергические кожные реакции, преходящие нарушения зрения, особенно в начале лечения и др. см. инструкцию.

Противопоказания: известная повышенная чувствительность к гликлазиду или одному из вспомогательных компонентов препарата, а также к другим препаратам группы сульфонилмочевины или сульфонидам, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние и диабетическая кома, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, терапия миконазолом, период беременности и лактации.

Лекарственные взаимодействия: Совместный прием Диабетона® MR и миконазола противопоказан в связи с риском развития гипогликемии. Диабетон® MR не рекомендуется применять одновременно с фенилбутазоном и алкоголем, и с даназолом ввиду риска повышения уровня глюкозы в крови. При необходимости назначения такой комбинации следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и моче, а в некоторых случаях откорректировать дозу Диабетона® MR на время терапии даназолом и после нее, др. Лекарственные взаимодействия см. инструкцию.

Особые указания: Гипогликемия. Препарат следует назначать только при условии регулярного приема пищи пациентом (включая завтрак). Риск возникновения гипогликемии повышается при низкокалорийной диете, после продолжительных или чрезмерных физических нагрузок, употреблении алкоголя или в случае комбинированного приема нескольких гипогликемических препаратов.

Пациент должен быть проинформирован о важности соблюдения диеты, необходимости регулярной физической нагрузки и регулярного контроля уровня глюкозы в крови. Больным и членам их семей необходимо разъяснить опасность гипогликемии, рассказать о ее симптомах, способах лечения и факторах, предрасполагающих к развитию этого осложнения.

Гипогликемическая эффективность любого перорального противодиабетического препарата, в том числе Диабетона® MR, у многих больных со временем уменьшается в связи с прогрессированием диабета или снижением реакции на препарат (вторичное отсутствие эффекта терапии). Заключение о вторичном отсутствии эффекта терапии можно делать только после адекватной коррекции дозы и при соблюдении больным режима питания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами

Следует проявлять осторожность при управлении автотранспортом или другими механизмами, особенно в начале терапии.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Производитель: Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервь Индастри), Франция

PK-ЛС-4-№018104 от 10.08.2011

Разрешение № 4434 от 20.11.2013 до 10.08.2016

Дополнительная информация может быть получена по адресу:

Представительство Les Laboratoires Servier в Республике Казахстан.

Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Достык, 310 г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: +7(727) 386 76 62/63/64/65

Факс: +7(727) 386 76 67, www.servier.com



Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургузаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сапиева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 5 (51), 2015

Эндокринология. Тиреодология

Уважаемые читатели!



Успехи, достигнутые в лечении диабета, очевидны, но еще остро стоят проблемы лекарственного обеспечения и недостаточного уровня квалификации врачей ПМСП. Чтобы восполнить этот пробел, в Алматы 3-4 апреля прошла XV Ежегодная научно-практическая конференция «Алматинская школа эндокринолога». Целью конференции стало повышение уровня образованности врачей-эндокринологов Казахстана в вопросах диагностики и лечения болезней эндокринной системы. На страницах очередного номера журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» мы публикуем обзор этого важного события, где каждый врач может ознакомиться с новейшими подходами в лечении

сахарного диабета, с современными лекарственными средствами.

О преимуществах использования аналогов инсулина длительного действия в лечении СД 1 и 2 типов в своем интервью нашему корреспонденту рассказала доктор медицинских наук, председатель Новосибирской ассоциации эндокринологов Л.А. Руюткина.

Врачи-эндокринологи могут ознакомиться со статьей, посвященной обсуждению клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по заместительной терапии при гипотиреозе.

Для практикующих врачей мы представили возможность получить полезную информацию, касающуюся лечения сахарного диабета 1 и 2 типа, синдрома диабетической стопы, узлового коллоидного зоба, диабетической полинейропатии. Особый интерес вызывает статья, которая познакомит с традиционными и перспективными методами антиоксидантной терапии метаболического синдрома.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Приглашаем вас принять участие во II выездном региональном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» с международным участием, который состоится 20 мая 2015 г. в г. Актобе (место проведения: Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова) и 22 мая 2015 г. в г. Караганде (место проведения: Карагандинский государственный медицинский университет).

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

В Алматы прошла XV «Алматинская школа эндокринолога».....	6
Сахарным диабетом можно управлять.....	13

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза. <i>Фадеев В.В.</i>	17
--	----

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Новое в контроле диабета	27
Сахароснижающие препараты в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. В фокусе – гликлазид. <i>Соколова Л.К.</i>	33

ОБЗОРЫ

Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. <i>Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т., Середенина Е.М., Рябцева О.Ю., Свирида О.Н., Иртуганов Н.Щ.</i>	42
Новые перспективы комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа. <i>Ярек-Мартынова И.Р., Шамхалова М.Ш., Зайцева Н.В., Шестакова М.В.</i>	48
Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. <i>Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А.</i>	52
Практические аспекты применения аналога ГПП-1. <i>Касымалиева Р., Шалаханова З., Сейтматова Г., Баймагамбетов А., Ахментаева Д.</i>	58

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ – ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Современное состояние проблемы лечения синдрома диабетической стопы. <i>Черняк В.А., Коваль Б.М., Сопко А.И.</i>	60
---	----

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Сиофор: плейотропные эффекты в реальной клинической практике. <i>Моргунов Л.Ю.</i>	64
Вновь о парадигме лечения узлового коллоидного зоба: клиническое эссе. <i>Фадеев В.В.</i>	74
Инсулин деглудек/инсулин аспарт – первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина. <i>Дедов И.И., Шестакова М.В.</i>	78

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Типичный случай сахарного диабета 1 типа с поздним аутоиммунным началом у взрослых (LADA). Случай из практики. <i>Кривко А.А., Кособян Е.П., Александров А.А., Смирнова О.М.</i>	88
---	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Традиционные и перспективные методы антиоксидантной терапии метаболического синдрома. <i>Ильясова Б.С.</i>	92
Современная тактика ведения пациентов с диабетической полинейропатией. <i>Головачева В.А., Зиновьева О.Е.</i>	99
Современные подходы к терапии боли при остеоартрозах. <i>Абилова Г.Т.</i>	106

НОВОСТИ.....	112
--------------	-----

VIII Международный конгресс – 2015

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



28-29 октября г. Алматы
Дом приемов «Бакшасарай»

30 октября г. Шымкент
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины**

Генеральный спонсор

SANOFI 

Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

По вопросам участия обращаться:
тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818
E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

В Алматы прошла XV «Алматинская школа эндокринолога»

3–4 апреля 2015 г. в Алматы прошла XV Ежегодная научно-практическая конференция «Алматинская школа эндокринолога» при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

Научными организаторами и координаторами конференции традиционно были ее создатели – Казахстанский медицинский университет непрерывного образования (КазМУНО) и РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана».

Мастер-классы, лекции, семинары провели ведущие эндокринологи России, Украины, Израиля, Литвы, Латвии, Казахстана. Целью проведения конференции стало повышение уровня образованности врачей-эндокринологов Казахстана в вопросах диагностики и лечения болезней эндокринной системы. В работе конференции приняли участие более 200 врачей со всех регионов Казахстана.

XV Алматинская школа эндокринологов прошла в знаменательное время – в 25-летний юбилей кафедры эндокринологии КазМУНО.

В приветственном слове к участникам конференции профессор Ж.С. Шалкарова, проректор по научно-клинической работе КазМУНО отметила, что ежегодная «Алматинская школа эндокринолога», проводимая на протяжении пятнадцати лет, стала традицией. На конференции врачи имеют возможность получить информацию от известных специалистов из ближнего и дальнего зарубежья. Полученные знания будут способствовать повышению уровня квалификации казахстанских врачей, улучшению качества специализированной медицинской помощи больным с патологией эндокринной системы. Жанар Сайлаубаевна пожелала участникам конференции плодотворной работы.

Главный эндокринолог МЗСР РК профессор А.А. Нурбекова поздравила организаторов и участников конференции с началом очередного эндокринологического форума. Акмарал Асылевна отметила, что программа конференции представляет интерес, как для эндокринологов, так и для врачей общей практики, поскольку в соответствии с Приказом и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 декабря 2012 года №885 «Об утверждении



протоколов (стандартов) диспансеризации больных с хроническими формами заболеваний», «пациенты с сахарным диабетом, получающие сахароснижающие препараты, подлежат наблюдению у врачей общей практики, который, взяв на себя ответственность за больного, решают многие вопросы его лечения в целом, координируя свои действия с тем или иным специалистом. В случае необходимости терапевт направляет пациента к эндокринологу. Таким образом, необходимо к эндокринологическим конференциям привлекать врачей

общей практики для повышения знаний».

Далее главный эндокринолог Казахстана проинформировала присутствующих о подготовленном ею письме в МЗСР РК с обоснованием необходимости прохождения врачами общей практики повышения квалификации по диабетологии.

В свою очередь профессор Р.Б. Базарбекова (заведующая кафедрой эндокринологии КазМУНО) ознакомила участников конференции с тематикой проводимых кафедрой эндокринологии КазМУНО

циклов повышения квалификации для врачей первичного звена по диабетологии.

Президент ДАРК, к.м.н. Л.А. Жубандыкова отметила, что несмотря на достигнутые успехи, вопросы, связанные с диабетом, не утрачивают свою актуальность и сегодня, а в регионах достаточно остро стоят проблемы лекарственного обеспечения и недостаточного уровня квалификации врачей ПМСП. «Проводимая конференция – это уникальная возможность получить знания, обсудить новейшие подходы лечения сахарного диабета, ознакомиться с современными лекарственными средствами», – сказала Лейла Жубандыкова.

Весьма насыщенная программа конференции затронула наиболее актуальные вопросы современных методов лечения сахарного диабета и диабетических осложнений. Были заслушаны выступления ведущих специалистов в области эндокринологии и диабетологии.

Сахарный диабет (СД) является самым распространенным эндокринным заболеванием и занимает наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями одно из ведущих мест по медико-социальной значимости. Новым подходам к терапии сахарного диабета было посвящено более 50% сообщений докладчиков.

С большим вниманием была заслушана пленарная лекция М.В. Шестаковой, члена-корре-

спондента РАМН, д.м.н., профессора, директора Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (г. Москва), посвященная почечной патологии при сахарном диабете.

М.В. Шестакова осветила масштабы проблемы: «Хроническая болезнь почек (ХБП) развивается у 15% лиц в общей популяции, в то время как распространенность СД составляет 8%. Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек может оказать целый ряд факторов, среди которых ведущее место занимает диабетическая нефропатия (ДН). ДН при сахарном диабете сопровождается формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза и прогрессирующим снижением функции почек. Развитие нефропатии у больных СД усугубляет многие факторы сердечно-сосудистого риска: артериальную гипертензию, гиперлипидемию, гипергомоцистеинемию, гиперурикемию, анемию, дисфункцию эндотелия и сосудистое воспаление. Прогноз больного с ДН во многом зависит от своевременной диагностики этого осложнения и правильной тактики лечения на разных стадиях».

Далее Марина Владимировна подчеркнула, что артериальная гипертензия при СД, являясь чаще всего симптомом формирующейся патологии почек, в то же время представляет собой мощный фак-

тор прогрессирования диабетического гломерулосклероза.

Прогностическими факторами ремиссии ДН являются жесткий контроль гликемии, контроль артериальной гипертензии, особенно в случае применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Обратное развитие морфологических изменений ткани почек при сахарном диабете возможно лишь при длительном (более 10 лет) поддержании нормогликемии.

Российский эксперт продемонстрировала данные исследования ADVANCE: контроль артериального давления снижает относительный риск развития нефропатии на 21%; контроль HbA_{1c} – на 21%, в случае совместного контроля АД и HbA_{1c} снижение риска развития нефропатии составляет 33%.

Не меньший интерес вызвала пленарная лекция заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии МГСМУ им. А.И. Евдокимова (г. Москва), профессора А.М. Мкртумяна «О главном: контроль диабета – что мы подразумеваем под этим?»

Ашот Мусаелович подчеркнул, что в настоящее время во всем мире накоплены доказательства того, что эффективный контроль диабета может свести до минимума или предотвратить многие из связанных с ним осложнений, а также привел убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение гликемического контроля может значительно уменьшить риск развития микрососудистых осложнений на 14%. Это очень важно, поскольку микрососудистые изменения являются предиктором развития макрососудистых осложнений СД. Более того, прогрессирование микрососудистых осложнений усугубляет течение макрососудистых осложнений.

Лектор посетовал, что не все пациенты достигают целей терапии. Одной из проблем проведения сахароснижающей терапии является низкая вовлеченность пациентов в процесс лечения, непонимание пациентами сути диагноза «сахарный диабет» и его последствий.



И как результат – низкая приверженность к лечению вследствие несоблюдения пациентами врачебных рекомендаций по регулярному контролю уровня сахара в крови, нежелание изменения образа жизни и т.д.

Далее эксперт обратил внимание на принципы выбора антигипергликемической терапии, а также рекомендовал учитывать индивидуальные цели по снижению гипергликемии, основанные на потребностях пациента.

Одной из важнейших задач современной диабетологии, представляющей собой серьезное препятствие на пути к достижению должного гликемического статуса пациента, является гипогликемия.

Ашот Мусаелович рассказал о результатах исследования Ramadan study, особенностях сахароснижающей терапии и контроле гликемии в период соблюдения поста Рамадан. В исследовании, весьма актуальном для нашего региона, изучали частоту симптоматической гипогликемии у постящихся мусульман с СД 2 типа, получавших лечение препаратом группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и препаратами, производными сульфонилмочевины (ПСМ). Очень важно, что выбор препарата может влиять на риск развития гипогликемии в условиях измененного режима питания (на-

пример, неприема жидкости в течение длительного времени от восхода до заката во время Рамадана).

Профессор Е.В. Бирюкова (МГСМУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва) представила доклад, посвященный новому классу препаратов – ингибиторам ДПП-4. В своем докладе она привлекла внимание слушателей к физиологии контроля гликемии, к роли инкретинов, обладающих глюкозозависимой секрецией инсулина, что является залогом низкого риска гипогликемических состояний. Доклад профессора Бирюковой убедительно продемонстрировал важность клинических исследований ингибиторов ДПП-4, основанных на принципах доказательной медицины. Исходя из этих исследований выявлено, что ДПП-4 эффективно и безопасно снижают уровень гликемии у больных сахарным диабетом типа 2 как натощак, так и постпрандиально, что отразилось на показателях гликированного гемоглобина. Детально были рассмотрены рациональные комбинации линаглиптина с другими сахароснижающими препаратами и в частности с метформином.

Сообщение главы Латвийской Ассоциации эндокринологов доктора Илзы Конрад (г. Рига) также было посвящено роли ингибиторов ДПП-4 в лечении сахарного диабета 2 типа.

Доклад А.М. Мкртумяна «Дженерики и оригиналы: велика ли разница?» привлек внимание слушателей в силу чрезвычайной актуальности и значимости проблемы.

В настоящее время объем продаж дженериков составляет в США – 25%, Германии – 35%, Великобритании – 55%, Венгрии – 55%, Польше – 61%, Словакии – 66%. В России из 13 000 зарегистрированных препаратов 78% составляют дженерики.

Ашот Мусаелович подчеркнул, что оригинальные препараты имеют большую доказательную базу эффективности и переносимости. Компании-производители оригинальных препаратов проводят тщательный контроль безопасности выпускаемой продукции в течение всего жизненного цикла в отличие от производителей дженериков. «Дженерики не биоэквивалентны оригинальным препаратам, они просто другие», – резюмировал эксперт.

Каждый выступающий подчеркивал, что проблема сахарного диабета по своей актуальности не имеет себе равных в связи с постоянным увеличением количества больных сахарным диабетом. Казахстан – не исключение. Согласно национальному регистру РК, на 1.01.2015 года в Казахстане зарегистрировано более 273 тыс. больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. И по всем прогнозам их



количество будет расти. Главный эндокринолог МЗСР РК профессор А.А. Нурбекова в своем выступлении «Новые подходы в терапии сахарного диабета 2 типа» также говорила о необходимости достижения оптимального гликемического контроля – основной задачи для предупреждения и замедления прогрессирования диабета и связанных с ним осложнений.

Очень интересным и содержательным оказался доклад доктора медицинских наук, профессора Е. Мошковича из Израиля «Современные подходы к назначению инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа».

Докладчик подчеркнул, что в соответствии с ADA/EASD, 2012, необходим персонализированный подход к контролю гипергликемии при СД 2 типа, т.е. индивидуализация терапии является ключевым моментом интенсификации и должна исходить из потенциала пациента. Также лектор обратил внимание на проведение самоконтроля гликемии и возможность самостоятельной адаптации доз инсулина под режим питания и физической активности.

Существует ли схема инсулинотерапии, которая была бы эффективна, но не так сложна, как базис-болюсный режим?

Эксперт представил основные принципы дозирования инсулина лизпро, схему титрации до достижения целевых показателей гликемии, а также обосновал «кому и почему» рекомендована альтернатива базис-болюсного режима инсулинотерапии.

Инсулинотерапия является самым эффективным способом достижения целей гликемического контроля. Однако сложные схемы интенсифицированной инсулинотерапии, предполагающие многократные инъекции инсулина, их координацию с приемом пищи, физическими нагрузками и регулярное мониторирование гликемии, негативно отражаются на качестве жизни больных.

В связи с этим, разработка и внедрение аналогов инсулина, об-



ладающих улучшенным профилем безопасности, повышение гибкости лечения предоставляет новые возможности в терапии диабета.

Доцент А.В. Зилов (кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва) в презентации «Инновационный подход в лечении сахарного диабета» рассказал о возможности улучшить показатели гликемии за счет применения инновационного аналога инсулина деглудека.

Уникальная структура молекулы обуславливает сверхдлительное действие после подкожного введения за счет образования депозитов нерастворимых мультитексамеров, которые, постепенно всасываясь в кровотоки, обеспечивают ровный, стабильный сахароснижающий эффект длительностью более 42 ч. и низкую интраиндивидуальную вариабельность. Алексей Владимирович представил данные мета-анализов, подтверждающие достижение гликемического контроля как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа при низком риске ночных гипогликемий и хорошем профиле безопасности. Таким образом, новые технологии помогут улучшить качество жизни, снизить смертность людей в результате самого заболевания и связанных с ним осложнений.

Несмотря на достижения в области диагностики и лечения сахарного диабета, хронические осложнения заболевания до сих пор остаются главной проблемой для большинства пациентов, и диабе-

тическая нейропатия (ДН) – наиболее часто встречающееся осложнение СД. При этом в патологический процесс могут вовлекаться различные отделы нервной системы, приводя к соответствующим клиническим проявлениям.

Как повысить эффективность лечения ДН? Получить ответ на этот вопрос участники конференции смогли, посетив мастер-класс «Современные возможности профилактики и лечения диабетической нейропатии» профессора В.И. Панькив (заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского НПЦ эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев).

Несмотря на обилие теорий развития диабетической нейропатии, ее основным установленным патогенетическим фактором является гипергликемия. В настоящее время модель развития диабетической нейропатии представляет собой многостадийный процесс, включающий целый каскад патогенетических механизмов, среди которых значимое место занимает оксидативный стресс, определяющий доминантную роль в возникновении сосудистых осложнений СД (микро- и макроангиопатий); способствующий возникновению инсулинорезистентности.

Владимир Иванович акцентировал внимание на основных принципах лечения нейропатии (раннее начало терапии, этиопатогенетиче-

ский эффект, эффективность, безопасность терапии) и на современных лекарственных средствах.

Препараты α-липоевой кислоты остаются препаратами первого ряда выбора для лечения диабетической полинейропатии. Это патогенетическая терапия, так как основное влияние действующего вещества нацелено на нейтрализацию избыточного количества свободных радикалов – основной патогенетический механизм развития осложнений сахарного диабета.

Далее докладчик проинформировал, что в Украине методика лечения больных с полинейропатией препаратами α-липоевой кислоты достаточно хорошо отработана и установлено, что внутривенное введение α-липоевой кислоты имеет дозозависимую эффективность в отношении позитивной невропатической симптоматики, причем доза 600 мг является оптимальной, так как доза 1200 мг не увеличивает эффективность лечения. Целесообразной дозой α-липоевой кислоты для пролонгированной терапии после окончания инфузий можно считать дозу 600 мг.

Выступление заведующего кафедрой неврологии Семипалатинского ГМУ, профессора Т.Н. Хайбуллина было также посвящено диабетической нейропатии. Практическим врачам напомнили механизмы и клинические симптомы диабетической нейропатии (ДН) и синдрома диабетической стопы, а также методы диагностики и лечения. Докладчик подчеркнул, что необходим многофакторный подход к терапии больных сахарным диабетом. Необходимо не только контролировать и влиять на уровень гликемии, важно корректировать нарушение метаболизма у больных СД 2 типа, влиять на процессы, вызванные гипергликемией: оксидативный стресс, гликирование белков, повышенное окисление СЖК и эндотелиальную дисфункцию. Прочную позицию в комплексном лечении ДН занимают витамины группы В. Это обусловлено их полимодальным нейротропным действием, аналь-

гетическим эффектом, а также существенно улучшать регенерацию нервов и, соответственно, замедлять прогрессирование ДН. При этом докладчик акцентировал внимание на том, что предпочтительнее отдавать жирорастворимым лекарственным формам, так как проникновение водорастворимых соединений через клеточную мембрану значительно затруднено. Бенфотиамин по биодоступности значительно превосходит все водорастворимые соединения тиамин.

Сахарный диабет и остеопороз. Случайность или закономерность? Гостя из Санкт-Петербурга, д.м.н. Т.Л. Каронова, заведующая НИЛ клинической эндокринологии Северо-Западного Федерального медицинского исследовательского центра, доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова представила данные, подтверждающие повышение минеральной плотности костной ткани у больных СД2. В то же время, не вызывает сомнений повышенный риск переломов, как вертебральных, так и проксимального отдела шейки бедренной кости, у этой категории больных. Последнее обстоятельство стало определяющим в рубрикации СД2 как фактора риска остеопороза. В связи с этим особое значение приобретает широкий спектр патогенетических воздействий на состояние КТ у больных диабетом. Развитие остеопороза при СД

имеет многофакторную природу, среди них ключевым является дефицит инсулина. Дефицит витамина D и кальция может повышать уровень гликемии.

Лектор подчеркнула, что костная ткань должна стать таргетной для сахароснижающих препаратов. «Однако слишком рано делать какие-либо определенные выводы, так как метформин, ПСМ, аналоги ГПП-1, ингибиторы ДПП-4 обладают либо нейтральным или положительным влиянием на метаболизм костной ткани», – резюмировала докладчик.

В настоящее время фармацевтические компании производят препараты, содержащие соли кальция и витамин D. Именно они составляют основу профилактики и любой терапевтической программы лечения остеопороза. Другие обязательные составляющие в борьбе с недугом – содержащая кальций диета и активный образ жизни.

Еще в исследовании UKPDS было продемонстрировано, чем лучше самоконтроль, тем меньше осложнений СД.

О важности самоконтроля больных СД рассказала к.м.н. А.К. Досанова, так как самоконтроль гликемии является важнейшим компонентом лечения СД. При этом пациент должен знать не только то, как получать правильные данные самоконтроля, как часто и когда проводить тестиро-



вание уровня глюкозы крови, но и что делать, если уровень глюкозы в крови слишком низкий или высокий, уметь определять индивидуальные целевые значения гликемии, понимать, как самостоятельно организовать свой образ жизни, чтобы уровень глюкозы в крови соответствовал установленному целевому. Это возможно лишь в том случае, если больные обучены постоянному контролю заболевания и имеют в своем распоряжении современные глюкометры. Айнур Касимбековна подчеркнула, что чем лучше самоконтроль, тем лучше компенсация данного заболевания.

В рамках конференции большое внимание было уделено эндокринным заболеваниям у детей.

Организаторы конференции неоднократно подчеркивали и доказывали на практических примерах, что эндокринные нарушения часто являются первым проявлением многих заболеваний, которые затем лечат педиатры, гинекологи, кардиологи и другие специалисты.

Профессор Р. Веркусине, директор Института эндокринологии Литовского университета наук здоровья, г. Каунас поделилась опытом диагностирования и лечения несахарного диабета у детей в Литве, представив истории болезней.

Профессор Р.Б. Базарбекова рассказала о преждевременном половом развитии (ППР) у детей и подчеркнула, что на сегодня имеется две актуальные проблемы:



поздняя диагностика и гипердиагностика. Основной целью лечения ППР является устранение клинических симптомов заболевания, нормализация секреции стероидных гормонов, ускоряющих костное созревание и закрытие зон роста для достижения социально приемлемого роста.

Хирургические методы лечения применяют у детей с ППР, развивающихся на фоне гормонально активных опухолей надпочечников, яичников, объемных образований ЦНС, однако у части больных удаление новообразований не приводит к регрессу ППР. В случаях, когда ведущим клиническим проявлением заболевания являются только симптомы ППР, возможно проведение только консервативного лечения. Всех детей с диагнозом

преждевременного полового созревания следует постоянно наблюдать до начала и на протяжении всего периода физиологического пубертата. Лечение истинного ППР проводят непрерывно до начала пубертата, так как прекращение его вызывает возобновление болезни. Исследование костного возраста контролируют с любой формой ППР один раз в год.

В настоящее время не вызывает сомнения, что остеопения является одной из значимых проблем педиатрии, касающейся детей любого возраста и обоих полов. На сегодняшний день остеопороз рассматривается как системное метаболическое заболевание. Большой интерес к нему обусловлен, с одной стороны, его распространенностью, а с другой – его последствиями, т.е. переломами костей конечностей и позвоночника. В настоящее время достаточно хорошо изучены и систематизированы факторы снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков. Решающее значение имеет обеспеченность организма кальцием – одним из основных биологически активных минералов костной ткани. Однако известно, что всасывание и отложение кальция в костной ткани возможно только в присутствии витамина D, из которого в процессе ряда метаболических превращений образуется активный метаболит – кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D3). Последний



рассматривается как один из кальций-регулирующих гормонов.

Кальцитриол взаимодействует со специфическими рецепторами в различных органах и тканях и, таким образом, осуществляет биологические эффекты витамина D.

О последствиях недостатка витамина D у детей и подростков рассказала доктор Алина Герман (г. Хайфа, Израиль), а также о рекомендуемых суточных дозах с целью профилактики повышения риска хрупкости костей.

Что делать, если ТТГ повышен? Что делать в случае субклинического гипотиреоза? Что делать если повышен и ТТГ, и ИМТ? Что делать, если ТТГ повышен при болезни Хошимото? Что делать в случае аутоиммунного тиреоидита? На все эти вопросы доктор Анна Герман ответила в своей презентации «Пограничные значения тиреоидного гормонального профиля. Тактика врача». Тема действительно актуальна для педиатров, детских эндокринологов нашего йододефицитного региона.

Недостаточная осведомленность отечественных врачей и пациентов о гипогонадизме – это едва ли не основная причина низкого качества жизни современных мужчин. Доказано, что при применении тестостерона риск инфарктов снижается на 12%, риск инсультов – на 9%; изменяется метаболический статус и значительно улучшается состояние пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

К сожалению, многие мужчины, как и врачи, расценивают симптоматику гипогонадизма как естественные изменения, не требующие лечения. «Тема возрастного гипогонадизма весьма актуальна, так как у мужчин со стабильно низкими значениями тестостерона риск смертности на 88% выше, чем у эугонадных», – считает профессор Р.Б. Базарбекова.

Под термином «возрастной гипогонадизм» понимается клинический и биохимический синдром у мужчин зрелого возраста, сопровождающийся низким уровнем тестостерона, сопутствующей воз-

растной патологией и ухудшением общего состояния здоровья. Алгоритм действий врача всегда должен быть направлен на установление причины дефицита тестостерона. Основа такой диагностики – анализ содержания гормонов в крови, включающий определение уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона, пролактина, тиреотропного и других гормонов, а также витамина D.

При лечении возрастного гипогонадизма рекомендуется «квартет здоровья»: препараты тестостерона, витамин D, омега 3-ПНЖК, тиаминовая (альфа-липоевая) кислота.

Римма Базарбековна отметила, что все препараты тестостерона, используемые сегодня, эффективны в достижении своей основной цели – устранении симптомов дефицита тестостерона – и безопасны в применении. Важно индивидуально подходить к назначению заместительной андрогенной терапии, учитывая преимущества и недостатки современных препаратов тестостерона, а также основываясь на пожеланиях пациента. Однако «предпочтительнее использовать трансдермальные препараты, обеспечивающие близкие к физиологическим уровни тестостерона в крови».

Доцент Т.Ф. Косенко (кафедра эндокринологии КазМУНО, г. Алматы) представила вниманию слушателей доклад «Тактика врача при синдроме гиперпролактинемии».

Существует множество факторов, приводящих к повышению уровня пролактина. Татьяна Францевна представила алгоритм диагностики пролактином. При наличии пролактиномы гипофиза методом выбора является медикаментозная терапия агонистами дофамина. В гипоталамусе и гипофизе дофамин играет роль естественного тормозного медиатора, угнетающего секрецию П. Препараты дофаминомиметики, усиливающие его синтез, применяются в качестве терапии при ГП. Секреция П снижается при приеме агонистов дофаминовых D2-рецепторов, а также антагонистов

эстрогенов, гормонов щитовидной железы, глюкокортикоидов.

Агонисты, которые действуют на гипофизарном уровне на дофаминовые D2-рецепторы, оказывая влияние, подобное действию дофамина, угнетают секрецию П.

В период определения оптимальной дозы агонистов дофамина измерение уровня пролактина проводят ежемесячно при достижении нормы – раз в 6 месяцев. В большинстве случаев терапию проводят длительно, часто пожизненно. Также необходимо ежегодное проведение МРТ головного мозга.

При симптоматической ГП применяют патогенетическую терапию основного заболевания.

Оперативное вмешательство проводят при инвазивных пролактиномах и пролактиномах, рефрактерных к медикаментозной терапии.

Более детально о нейрохирургических подходах в лечении опухолей гипофиза рассказал к.м.н. Д.К. Тельтаев, ведущий сотрудник Национального центра нейрохирургии, г. Астана.

4 апреля конференция завершила свою работу активным обсуждением результатов и принятием резолюции.

В завершение хотелось бы отметить, что практически каждый научный доклад завершался современными рекомендациями по применению той или иной схемы лечения заболевания, а также обсуждением деталей диагностики и лечения заболеваний на конкретных клинических примерах. Таким образом, большинство докладов на конференции, акцентировало внимание на практических выводах, имеющих серьезную научную подоплеку, которые врачи смогли бы использовать в своей дальнейшей работе. И хотя еще не решены многие организационные вопросы, тем не менее, в различных городах и регионах стали одинаково понимать важность компенсации СД, необходимость средств самоконтроля, внедрения обучения пациентов. ■

Подготовила Айгуль Рахметова

Сахарным диабетом можно управлять

Аналоги инсулина не так давно были внедрены в широкую клиническую практику для лечения сахарного диабета. И с каждым годом эти препараты приобретают все большую и большую популярность как среди врачей, так и среди пациентов. О преимуществах использования аналогов инсулина длительного действия в лечении СД 1 и 2 типов мы попросили рассказать доктора медицинских наук Л.А. Руюткину, профессора кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета, Председателя Новосибирской ассоциации эндокринологов.



– Людмила Александровна, несмотря на значительные достижения в области диабетологии, сахарный диабет все еще остается неизлечимым заболеванием. Каковы современные подходы в лечении СД 1 и 2 типов?

– Не согласна с трактовкой «неизлечимое заболевание». Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, и сегодня есть много возможностей, чтобы контролировать сахарный диабет. А эффективный контроль диабета может свести до минимума или предотвратить многие из связанных с ним осложнений.

Поскольку СД – хроническое заболевание, необходимо тесное сотрудничество врача и пациента. То есть пациент участвует в контроле своего заболевания, и даже в большей степени, чем врач. А роль врача – подобрать необходимый препарат (препараты) конкретному больному и оптимальную схему лечения.

СД коварен макро-, микрососудистыми осложнениями. Для успешного лечения заболевания и осложнений необходима группа единомышленников – эндокринолог, кардиолог, психолог, при необходимости врачей других профилей.

Осложнения при СД 1 и 2 типов одинаковые, однако подходы в лечении разные, поскольку действуют различные причинные факторы, есть существенные различия и в патогенезе.

Основным механизмом развития диабета 1-го типа является недостаточная выработка инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы вслед-

ствие аутоиммунного процесса. И, следовательно, инсулин является единственным средством патогенетической терапии больных сахарным диабетом 1 типа, жизненно необходимым.

В лечении сахарного диабета 2 типа инсулинотерапия также применяется, но в данной ситуации она не является единственным вариантом. На начальных стадиях развития диабета этого типа есть различные альтернативные сахароснижающие средства.

В основе патогенеза СД 2 типа лежит инсулинорезистентность, которая реализуется на фоне секреторной дисфункции β -клеток. Таким образом, происходит нарушение баланса чувствительности к инсулину и инсулиновой секреции. Соответственно, медикаментозные возможности (на сегодня есть много современных препаратов) определяются воздействием на инсулинорезистентность и/или дисфункцию β -клеток.

В медикаментозную программу управления сахарным диабетом 2 типа входят традиционные пероральные сахароснижающие препараты (метформин, сульфонилмочевина, глитазоны), а также новые группы гипогликемизирующих средств инкретинового механизма действия. Однако у всех препаратов не инсулинового ряда эффективность со временем постепенно «ускользает». Коль скоро нарушается функция β -клеток, то рано или поздно при СД 2 типа возникает необходимость в инсулинотерапии.

Существуют различные препараты инсулина, которые позволяют применять разные режимы терапии.

На сегодняшний день сахарным диабетом можно хорошо управлять и жить полноценной жизнью.

– Какое место в инсулинотерапии занимают аналоги базальных инсулинов, в частности – деглюдек?

– Инсулинотерапия проводится свыше 90 лет. Часть инсулинов не применяется, т.к. не оправдали надежд. Но в последнее время совершен прорыв – генно-инженерным способом созданы аналоги базальных инсулинов. Разработка аналогов инсулина имела целью повысить качество жизни пациентов. Для достижения поставленной цели предстояло решить следующие задачи – необходимо было максимально замедлить всасывание инсулина из места введения, причем всасывание должно было быть как можно более постоянным, чтобы сделать профиль действия как можно более плоским, длительным и минимально варибельным. Модифицируя молекулу инсулина, удалось создать препараты более эффективные и безопасные.

Инсулин деглюдек представляет собой новый аналог инсулина сверхдлительного действия (более 42 часов). Ноу-хау деглюдека заключается в его структуре.

Молекула деглюдека представляет собой растворимый мультитексамер инсулина, который с постоянной невысокой скоростью распадается на мономеры. В растворе для инъекций инсулин деглюдек находится преимущественно в дигексамерном состоянии. Как и препараты человеческого инсулина и инсулин гларгин, каждая единица раствора инсулина деглюдек содержит 6 нмоль инсулина.

После подкожного введения деглюдек образует депо растворимых мультитексамеров, которые постепенно всасываются в кровоток, обеспечивая ровный, стабильный сахароснижающий эффект длительностью более 42 ч. и низкую интраиндивидуальную варибельность.

Среди доступных в настоящее время базальных аналогов инсулина деглюдек занимает довольно значимую позицию. Это первый представитель уже второго поколения аналоговых инсулинов.

– На 71-м ежегодном научном съезде Ассоциации американских диабетологов (ADA) были представлены результаты двух 52-недельных клинических исследований III фазы применения инсулина деглюдек пациентами с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Каков механизм действия препарата, подтверждающий эффективность при двух типах СД?

– Инсулин деглюдек специфическим образом связывается с рецептором человеческого эндогенного инсулина и, взаимодействуя с ним, реализует свой фармакологический эффект аналогично эффекту человеческого инсулина.

Гипогликемическое действие инсулина деглюдек обусловлено повышением утилизации глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток и одновременным снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Согласно результатам клинических исследований,

инсулин деглюдек у пациентов с диабетом как 1, так и 2 типов улучшает гликемический контроль при снижении риска ночных гипогликемий и всех гипогликемических событий по сравнению с инсулином гларгин.

– Известно, что достижение целевых уровней гликемии часто затруднено по причине возникновения гипогликемий в ответ на лечение. Как быстро достигается у пациента целевой уровень гликемии и насколько предсказуем деглюдек в достижении гликемического контроля?

– Действительно, гипогликемия все еще остается значимой проблемой и существенным фактором, сдерживающим своевременную и адекватную оптимизацию и интенсификацию инсулинотерапии. Согласно опросам, среди врачей и пациентов с СД 2, применяющих традиционно назначаемые базальные аналоги инсулина, многие пациенты сообщают о перенесенных самостоятельно купированных гипогликемиях. Значительная часть из них подтверждает, что намеренно стремятся поддерживать более высокий уровень гликемии, чем рекомендовано, с целью предупреждения ночных гипогликемий. При этом большинство пациентов опасаются развития ночных гипогликемий.

Важно помнить, что даже легкие повторяющиеся гипогликемии негативно влияют на здоровье и самочувствие пациента, его психическое, физическое и социальное функционирование.

Применение же деглюдека позволяет находиться в том узком коридоре, о котором мы упоминали выше, когда, снижая уровень гипергликемии, возможно предотвратить риск развития гипогликемии. Начало действия инсулина деглюдек принципиально не отличается от такового у традиционно применяемых базальных инсулинов: НПХ, гларгин, детемир, а продолжительность действия инсулина деглюдек после однократного введения достигает 42 ч. и более. При введении инсулина деглюдек 1 раз в день устойчивое состояние достигается через 2–3 дня, независимо от используемой дозы инсулина и типа СД.

При этом очень длительный период действия инсулина деглюдек создает возможность более гибкого дозирования базального инсулина в течение суток без ущерба для его эффективности или безопасности, что делает терапию более предсказуемой и более удобной для пациента.

– Какова доказательная база клинической эффективности и профиля безопасности Tresiba®? И в чем его преимущества в терапии пациентов с СД в сравнении с другими инсулинами длительного действия?

– На сегодня имеется убедительная доказательная база, подтверждающая клиническую эффективность и безопасность деглюдека (торговое название Tresiba®). Проведено более 10 международных рандомизированных клинических исследований с охватом около 6000 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Эффективность препарата изучалась у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, получавших ранее в качестве базального инсулина гларгин; и с сахарным диабетом 2 типа, получавших или не получавших инсулинотерапию в фиксированном или гибком режиме дозирования препарата.

Результаты клинических исследований продемонстрировали преимущества терапии препаратом Tresiba® в отношении более низкой, по сравнению с терапией инсулином гларгин, частоты развития у пациентов эпизодов подтвержденной гипогликемии и эпизодов подтвержденной ночной гипогликемии. Снижение частоты эпизодов гипогликемии на фоне лечения препаратом Tresiba® было достигнуто при более низком среднем показателе глюкозы плазмы крови натощак, чем при лечении инсулином гларгин.

Повторюсь, благодаря уникальной структуре молекулы деглюдека и механизму действия препарат имеет следующие преимущества:

- низкий риск развития гипогликемии;
- низкая вариабельность (в 4 раза ниже, чем у гларгина);
- предсказуемость сахароснижающего действия и контроля диабета;
- психологический комфорт (отсутствие привязанности к строго определенному времени введения инсулина).

– Распространенность сахарного диабета среди женщин детородного возраста продолжает увеличиваться, и это приводит к увеличению частоты беременностей, осложненных сахарным диабетом. Влияет ли деглюдек на течение беременности, эмбриогенез, роды, постнатальное развитие?

– Да, действительно число женщин с СД увеличивается. И, к сожалению, до настоящего времени беременность у женщин с диабетом все еще сопряжена с большой частотой осложнений у матери, плода и новорожденного. Частоту этих осложнений можно снизить с помощью эффективного контроля гликемии на протяжении всей беременности.

Современные аналоги инсулина являются препаратами, предоставляющими новые возможности в лечении диабета. Характерный им оптимальный профиль действия с быстрым контролем постпрандиальной гликемии и сниженным риском развития гипогликемии весьма актуален для беременных. Согласно данным доказательной медицины и проведенным клиническим исследованиям, применение современных аналогов инсулина ультракороткого действия безопасно во время беременности.

Что касается влияния деглюдека на течение беременности, эмбриогенез, роды и постнатальное развитие, на сегодняшний день ответа на этот вопрос нет. Объясню почему. В экспериментах молекула деглюдека не влияет на мутагенность, эмбриогенез. Но поскольку этот инсулин применяется не так давно, он должен пройти определенные ступени развития и доказательств. Поэтому

на сегодняшний день мы не можем его рекомендовать беременным женщинам. При беременности мы обязаны назначать только те зарегистрированные инсулины, где в Инструкции по медицинскому применению нет противопоказаний для беременных женщин. Надеемся, что придет время, когда мы сможем его рекомендовать будущим мамам с СД.

– Каковы перспективы инсулинотерапии препаратом Tresiba® в педиатрической практике?

– В Европе Tresiba® разрешена к применению у детей с 1 года, в России с 18 лет и старше. В настоящее время рассматривается возможность применения препарата у детей и подростков, т.к. к концу 2015 г. планируется регистрация препарата с внесением изменений в Инструкцию по медицинскому применению в пункте возрастных ограничений. Перспективы применения в педиатрической практике есть, и они обнадеживают.

– В структуре смертности больных СД основное место занимают инфаркт миокарда и инсульт, что значительно превышает частоту смертности от микрососудистых осложнений (нефропатия, гангрена) и осложнений гипергликемии. Есть ли данные о влиянии деглюдека на сердечно-сосудистые исходы?

– Действительно, сердечно-сосудистые состояния являются основной причиной летальности при СД 2 типа. Именно поэтому в 2008 г. FDA ужесточил требования к выведенным на рынок и находящимся в разработке таблетированным сахароснижающим средствам, а также инициировал вопрос о влиянии этих препаратов на сердечно-сосудистую систему. Ранее проводились крупномасштабные исследования, которые показали, что улучшение только гликемического контроля не всегда сопровождается снижением риска макрососудистых осложнений. Поэтому в 2013 г. FDA выдвинул требования к инсулинам: новый инсулин должен эффективно снижать уровень глюкозы, не хуже уже имеющихся препаратов инсулина, быть более безопасным в отношении развития гипогликемий, поддерживать оптимальный гликемический контроль в течение длительного времени СД, а также при разработке новых препаратов для лечения СД необходимо пристальное внимание уделять их сердечно-сосудистой безопасности. Более того, сравнительные данные о безопасности нового препарата с уже существующими и доступными для клинического применения являются обязательным условием при его регистрации.

При этом если имеет место относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при использовании нового препарата, то для получения одобрения регуляторных органов требуется предоставление данных специально спланированных исследований по сердечно-сосудистой безопасности.

В настоящее время проводится крупное международное исследование в соответствии с требованиями FDA по оценке безопасности деглюдека для групп пациентов

с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, которое планируется закончить к концу 2016 г. В начале 2017 г. мы сможем ознакомиться с его результатами.

– Определенные опасения у пациентов с СД 2 типа, которым показана инсулинотерапия, вызывает возможная прибавка массы тела. Сопровождается ли терапия деглюдеком повышением массы тела?

– В клинических исследованиях показано, что прибавка массы тела при применении деглюдека такая же, как и при использовании гларгина. Вопрос в другом: прибавка массы тела зависит от уровня гликированного гемоглобина, при котором начата инсулинотерапия. То есть чем выше исходный уровень, тем выше будет прибавка массы тела. Почему? Потому, что чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем выше будет доза инсулина: установлено, что на каждый процент гликированного гемоглобина при проведении инсулинотерапии получаем +2 кг массы тела.

Безусловно, при назначении инсулинотерапии этот фактор учитывается. Чтобы минимизировать прибавку массы тела, помимо рационального питания и физических нагрузок пациентам с СД 2 типа показан метформин, препараты инкретиновой группы, которые ограничивают прибавку массы тела. В каждом конкретном случае подбираются индивидуальные варианты терапии для пациента.

Что касается пациентов с СД 1 типа, прибавка массы тела значительно ниже. Тем не менее, в настоящее время проводятся исследования по изучению возможности применения препаратов инкретиновой группы на фоне инсулинотерапии. Однако это отдельная тема для специальной беседы.

– В силу обстоятельств некоторые пациенты вынуждены применять деглюдек в рамках гибкого режима дозирования (в интервале от 8 ч. до 40 ч.). Не приведет ли такая схема лечения к сбою гликемического контроля?

– Очень тонкий и очень точный вопрос.

Сбой не будет при условии достижения целевого уровня гликированного гемоглобина, а на это потребуются время для титрации. Целевой уровень зависит от многих факторов – возраста, наличия сопутствующей патологии, осложнений сердечно-сосудистых исходов. Только после достижения целевого уровня можно будет использовать гибкий режим с интервалом введения инсулина деглюдек от 8 до 40 часов. Подчеркну, гибкий режим не должен быть самоцелью; его возможность при достижении контроля сахарного диабета дает возможность более свободного времени введения инсулина, что особенно важно при смене часовых поясов, либо при других проблемах с осуществлением инъекции в строго определенное время.

– А на титрацию сколько времени необходимо?

– Это зависит от начального уровня гликированного гемоглобина до достижения целевого уровня;

скорости титрации; степени партнерства врача и пациента; дисциплинированности пациента и его мотивированности.

– Есть ли данные по оценке уровня качества жизни и психологического благополучия у пациентов, принимающих деглюдек?

– В нашем сибирском регионе деглюдек появился в аптечной сети в августе 2014 г. Сейчас мы провели программу по оценке уровня качества жизни пациентов на фоне терапии деглюдеком в г. Новосибирске, г. Томске и г. Кемерово в течение полугода. Математическая обработка данных показала достоверно более высокую оценку пациентами состояния собственного здоровья, меньшую склонность к болезням, более оптимистичный взгляд в будущее на свое здоровье.

Многие пациенты, чья деятельность связана с командировками, положительно отзываются о самочувствии по субъективным ощущениям. Но есть объективные данные, подтверждающие эффективность деглюдека на основе данных системы CGMS.

– Очень важным моментом для пациентов с СД является фармакоэкономическая составляющая, поскольку инсулинотерапия остается пожизненной. Насколько доступен Tresiba® в ценовом аспекте?

– Какова цена Tresiba® затрудняюсь ответить, но в сравнении с другими инсулинами он дороже. Если говорить об эффективности, безопасности, качестве и других достоинствах препарата, то думаю все это соотносится с ценой.

– Каковы перспективы применения инсулина Tresiba® в терапии СД?

– Опыт, который мы получили в течение полугода, соотносится с имеющейся доказательной базой и мы понимаем, что внедрение инсулина деглюдек в клиническую практику открывает большие возможности в достижении целевых уровней гликированного гемоглобина при одновременном снижении риска ночных гипогликемий. Результатом перевода больных на Tresiba® должно явиться в перспективе снижение частоты развития специфических осложнений сахарного диабета. Повышение качества жизни больных благодаря уменьшению количества инъекций, спокойный ночной сон без страха гипогликемии, возможность сделать более гибким режим жизни (например, возможность командировок), более стабильное течение заболевания – все это создает большую удовлетворенность лечением. Результатом внедрения инсулина Tresiba® в клиническую практику является повышение оптимизма и уверенности в своем будущем наших пациентов.

– Людмила Александровна, спасибо большое за беседу.

Беседовала Айгуль Рахметова

По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза



Фадеев В.В.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва

Статья посвящена обсуждению клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по заместительной терапии при гипотиреозе.

В самом конце ушедшего 2014 г. вышли новые рекомендации Американской тиреоидной ассоциации, посвященные гипотиреозу [1]. Казалось бы, это может вызвать недоумение – очередные и так быстро? Разве что-то так уж сильно изменилось? Следует согласиться – концептуально изменилось не столь многое, но нельзя сказать, что все стоит на месте и не движется. Многие наши представления реально продвинулись вперед, многие уточнились. Кроме того, следует заметить, что эти рекомендации не повторяют уже набившие оскомину обсуждения, лечить или не лечить субклинический гипотиреоз, их отличает акцент на одной только заместительной терапии. Тут тоже возникает закономерный вопрос – неужели такая простая заместительная терапия, как ежедневный прием практически не меняющейся дозы L-T₄, требует обсуждения на 200 страницах печатного текста, когда все вполне можно уложить на одной-двух? Забегая вперед, выскажу свое мнение, что дальнейший разбор заместительной терапии гипотиреоза будет, пожалуй, чрезмерно скрупулезным и несколько наукообразным, что может несколько запутать практических врачей. Тем не менее именно так выглядит научная составляющая этой проблемы – очень много работ и мнений, которые не согласуются друг с другом, хотя и находятся в достаточно узкой нише. Если обобщить проблематику в двух-трех предложениях, то ситуация выглядит так: при

поддержании нормального уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-T₄ примерно 90% пациентов с гипотиреозом не предъявляют особых жалоб и чувствуют себя вполне нормально. Оставшиеся 10% пациентов предъявляют некие неспецифические жалобы, которые так или иначе пытаются связать с имеющимся у них гипотиреозом, и с ним же эти жалобы пытаются связать и исследователи, прекрасно понимая, что неспецифические жалобы предъявляет именно такая же доля условно здорового населения без гипотиреоза. Таким образом, все попытки усовершенствовать банальный ежедневный прием L-T₄ направлены именно на эти 10% пациентов с гипотиреозом, что в принципе не так и мало – примерно 0,2% всего населения. Кроме того, надо понимать, что не менее чем у 20–40% пациентов с диагностированным гипотиреозом уровень ТТГ по тем или иным причинам отклоняется от нормы, т.е. они, несмотря на всю простоту этой терапии, декомпенсированы, что несет очевидный риск осложнений (атеросклероз, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность). Таким образом, даже с этой позиции есть что обсудить. Часть рекомендаций, которые обсуждаются ниже, скорее ориентированы на перспективу, например, касающиеся вопросов изучения полиморфизмов дейодиназ и ряд других. Большинству рекомендаций предшествует клинический вопрос, на который они призваны отвечать, после каждой рекомендации указываются ее сила и качество – характеристики того, насколько она подлежит исполнению и на основании данных каких исследований она получена. Итак, перейдем к рассмотрению самого документа.

Рекомендация 1А

Почему монотерапия L-T₄ считается стандартом заместительной терапии гипотиреоза?

L-T₄ является препаратом выбора заместительной терапии гипотиреоза в силу эффективности в плане разрешения симптомов гипотиреоза, длительного опыта использования, данных об отдаленной эффективности, благоприятном профиле побочных эффектов, простоте приема, высокой биодоступности, большом периоде полужизни в крови и низкой стоимости.

(Строгая рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 1В

Каковы целевые клинические и лабораторные параметры при заместительной терапии гипотиреоза L-T₄?

Заместительная терапия L-T₄ при гипотиреозе имеет три основные цели:

1. Купирование симптомов и проявлений гипотиреоза, включая нормализацию биологических и психологических изменений, свойственных гипотиреозу.
2. Достижение и поддержание нормального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов.
3. Недопущение передозировки с развитием ятрогенного тиреотоксикоза, особенно у пожилых людей.

(Строгая рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 1С

Могут ли для оценки компенсации первичного гипотиреоза использоваться клинические признаки, такие как непереносимость холода, сухость кожи и проч.?

Оценка динамики клинических признаков может быть полезной на фоне заместительной терапии гипотиреоза, но сами по себе эти симптомы, в силу низкой специфичности и чувствительности, в отрыве от биохимических показателей для оценки компенсации гипотиреоза использовать не рекомендуется. Их необходимо анализировать в комплексе с оценкой уровня ТТГ, сопутствующей патологией и другими факторами.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 1D

Могут ли использоваться периферические тканевые маркеры тиреоидных гормонов для оценки адекватности заместительной терапии первичного гипотиреоза?

Тканевые маркеры эффектов тиреоидных гормонов не рекомендуются для оценки адекватности заместительной терапии при первичном гипотиреозе, за исключением научных исследований, поскольку эти параметры обладают низкой чувствительностью и специфичностью.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 2А

Имеют ли какие-то преимущества оригинальные препараты L-T₄ перед дженериками L-T₄?

Предпочтительно назначение брендовых препаратов L-T₄ или, как альтернативы, одних и тех же их дженериков. Переход с одного препарата L-T₄ на другой может привести к необходимости коррекции дозы, и его желательно избегать.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности – для общей популяции.)

Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности – полиморбидные пациенты, рак высокого риска, беременные.

Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности – гипотиреоз у маленьких детей)

Рекомендация 2В

Есть ли ситуации, когда терапия при помощи капсул с растворенным в глицерине L-T₄ имеет преимущества по сравнению со стандартными препаратами L-T₄?

Несмотря на то что опубликованы данные некоторых небольших предварительных исследований о преимуществах желатиновых капсул с растворенным в глицерине L-T₄ в плане лучшей абсорбции, в таких ситуациях, как прием ингибиторов протонной помпы или прием вместе с кофе, отсутствие длительных контролируемых исследований пока не позволяет рекомендовать широкое использование таких капсул. Переход к этому варианту терапии может быть рекомендован в редких случаях аллергических реакций на наполнитель таблетированного L-T₄.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 3А

В какое время следует назначать L-T₄ по отношению к еде для того, чтобы была достигнута его максимальная абсорбция?

Поскольку пища снижает абсорбцию L-T₄, если это возможно, препарат рекомендуется принимать либо за 60 мин. до завтрака, либо на ночь (через 3 и более часов после приема пищи).

(Слабая рекомендация, умеренная доказательность)

Комментарий. Работы, показавшие несколько меньшую потребность в L-T₄ в ситуации, когда он принимался вечером, а не утром, многократно обсуждались. Так или иначе, вечерний прием L-T₄ вряд ли можно назвать практичным, поскольку на ночь при современном образе жизни редко кто оказывается спустя 3 и более часов после еды с пустым желудком. Тем не менее следует помнить о такой возможности.

Рекомендация 3В

Есть ли препараты, которые необходимо принимать отдельно от L-T₄, чтобы не нарушить его абсорбцию?

Мы рекомендуем, если это возможно, отделять прием L-T₄ от других препаратов и добавок, которые снижают его всасывание (кальция карбонат, железа сульфат). Традиционно рекомендуется 4-часовой интервал. Аналогичный эффект могут иметь и другие препараты (гидрохлорид алюминия, сукральфат), но он менее изучен.

(Слабая рекомендация, слабое качество доказательности)

Рекомендация 3С

Необходимо ли исключение желудочно-кишечных заболеваний в ситуации, когда доза L-T₄ у пациента с гипотиреозом существенно превышает предполагаемую заместительную?

У пациентов, у которых доза L-T₄ существенно превышает предполагаемую заместительную, целесообразно обследование на предмет исключения желудочно-кишечных заболеваний, таких как гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит и целиакия. При обнаружении этих заболеваний и их эффективном лечении необходима повторная оценка функции щитовидной железы и возможная коррекция дозы L-T₄.

(Настоятельная рекомендация, умеренная доказательность)

Комментарий. Эта рекомендация дается впервые и базируется на работах, посвященных снижению биодоступности L-T₄ при ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наверное, ей нужно разумно следовать, понимая при этом, что большинство ситуаций «высокой потребности» в L-T₄ (невозможность компенсации гипотиреоза дозами, близкими к заместительной расчетной) связаны с неправильным приемом препарата или плохой приверженностью пациента к лечению.

Рекомендация 3D

Действительно ли у разных препаратов L-T₄ отличается абсорбция и при смене препарата происходит существенное изменение уровня ТТГ?

Поскольку разные препараты L-T₄ имеют разную биодоступность и переход с одного на другой может сопровождаться изменением уровня ТТГ, в этом случае необходим контроль ТТГ.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 3Е

Какие препараты могут изменять потребность пациента в L-T₄ вследствие изменения его метаболизма или обмена транспортных белков?

Назначение или отмена терапии эстрогенами или андрогенами требует оценки уровня ТТГ, поскольку эти препараты могут изменить потребность в L-T₄. Кроме

того, переоценка уровня ТТГ необходима при назначении ингибиторов тирозинкиназы, которые влияют на процессы обмена T₄ или дейодирования T₃. Контроль также нужен при назначении таких препаратов, как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампин и сертралин.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 4А

Какие факторы определяют дозу L-T₄, обеспечивающую у пациентов с гипотиреозом нормальный уровень ТТГ?

При начале заместительной терапии L-T₄ необходимо учитывать такие факторы, как вес пациента, тощая масса тела, наличие беременности, причина гипотиреоза, степень повышения уровня ТТГ, возраст, общее состояние здоровья, включая наличие сердечной патологии. Кроме того, исходя из этих факторов необходимо выбрать целевой уровень ТТГ.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Рекомендация 4В

Каков оптимальный вариант начала заместительной терапии L-T₄?

Терапию L-T₄ следует начинать с полной заместительной дозы или с неполной дозы с ее постепенным повышением до достижения целевого уровня ТТГ. Переоценка принимаемой дозы L-T₄ с контролем ТТГ через 4–6 нед. необходима при значительной динамике массы тела, а также при наступлении беременности.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 4С

Каковы потенциальные неблагоприятные эффекты приема избыточной дозы L-T₄?

Неблагоприятными побочными эффектами ятрогенного тиреотоксикоза являются фибрилляция предсердий и остеопороз. В связи с этим следует избегать длительного снижения уровня ТТГ, особенно менее 0,1 мЕд/л, что особенно неблагоприятно для пожилых пациентов и женщин в постменопаузе.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 4D

Каковы потенциальные неблагоприятные последствия приема неадекватно низкой дозы L-T₄?

Неблагоприятными побочными эффектами недостаточной дозы L-T₄ являются дислипидемия и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Для пациентов с манифестным гипотиреозом мы рекомендуем прием L-T₄ с поддержанием нормального уровня ТТГ, что предотвращает эти неблагоприятные эффекты.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 5А

Какова должна быть тактика при возникновении аллергии или непереносимости L-T₄?

При возникновении аллергии или непереносимости L-T₄ возможны следующие действия: изменение дозы или самого препарата L-T₄, включая назначение L-T₄ в виде инкапсулированного геля, лечение сопутствующей железодефицитной анемии. В отдельных случаях может понадобиться консультация аллерголога.

(Слабая рекомендация, низкая доказательность)

Комментарий. В комментариях к этой рекомендации указывается, что развитие аллергии собственно на молекулу L-T₄, которая не отличается по структуре от эндогенного гормона, вряд ли возможно. Аллергия может потенциально возникать на наполнитель препарата и на красители, которые используются при производстве ряда препаратов L-T₄.

Рекомендация 5В

Каким образом сопутствующие заболевания (например, атеросклероз коронарных артерий) отразятся на подходах к заместительной терапии L-T₄?

Мы рекомендуем оценивать сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, для того, чтобы ставить реалистичные цели лечения и избегать их декомпенсации.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 5С

Каким образом сопутствующие психосоциальные, поведенческие и психические особенности (такие как зависимости, соматизированные расстройства, депрессия) отразятся на заместительной терапии L-T₄?

Цели лечения гипотиреоза для пациентов с психосоциальными, поведенческими и психическими расстройствами не отличаются от принятых для остальных пациентов. Тем не менее следует помнить, что выраженность симптомов определяется не только изменением показателей, характеризующих компенсацию гипотиреоза, а кроме того, на фоне компенсации гипотиреоза возможна некая динамика со стороны психических расстройств.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 6А

Как следует проводить заместительную терапию L-T₄ у пожилых пациентов?

Как правило, терапию L-T₄ следует начинать с небольших доз с постепенным повышением под контролем уровня ТТГ. Следует помнить, что нормальный уровень ТТГ у пожилых пациентов несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, т.е. в качестве целевого может

быть выбран более высокий уровень ТТГ.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Рекомендация 6В

Каким образом проводить заместительную терапию гипотиреоза у беременных женщин?

Женщины с гипотиреозом должны получать терапию L-T₄, целью которой является поддержание нормального уровня ТТГ в соответствии с триместр-специфическими референсными диапазонами. Контроль уровня ТТГ в первой половине беременности следует проводить каждые 4 нед.; во второй половине его также нужно перепроверять. Если женщина уже получает L-T₄ по поводу гипотиреоза, его прием необходимо увеличить на две принимаемые ей дозы в неделю сразу же при наступлении беременности.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Комментарий. Американский вариант рекомендаций – принимать две дополнительные дозы в неделю с интервалом в несколько дней. То есть, грубо говоря, если женщина принимала до беременности 100 мкг L-T₄ день, ей предлагается по вторникам и пятницам (или по средам и субботам) принимать 200 мкг в день. В общем, может быть, это для кого-то будет удобнее, чем покупать препарат в дозе 150 мкг и принимать его в такой дозе каждый день. Как показывает практика, последний вариант рекомендаций достаточно хорошо выполняется пациентками, которые во время беременности обычно высоко мотивированны в плане заместительной терапии L-T₄. Последний вариант (увеличение дозы L-T₄ на 30–50%) описывается в отдельных рекомендациях, посвященных патологии щитовидной железы у беременных, как европейских, так и американских. Другими словами, оба варианта вполне приемлемы.

Рекомендация 6С

Каким образом проводить заместительную терапию при явном гипотиреозе у детей и подростков?

При выявлении врожденного гипотиреоза по данным неонатального скрининга терапия L-T₄ должна быть начата в дозе 10–15 мкг/кг в день. При тяжелом гипотиреозе может потребоваться большая доза L-T₄. Целью лечения является поддержание уровня T₄ в середине или вверху референсного диапазона для детей; уровень T₄ должен нормализоваться примерно через 2–4 нед. после начала терапии. После того как доза подобрана, оценку уровня ТТГ и T₄ проводят каждые 1–2 мес. на протяжении первого года жизни, постепенно разряжая кратность обследований.

(Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательности)

Все дети с явным гипотиреозом должны получать заместительную терапию L-T₄ с целью нормализации биохимических параметров и купирования симптомов заболевания.

(Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательности)

Рекомендация 6D

Как проводить заместительную терапию у детей с субклиническим гипотиреозом?

В силу того, что заместительная терапия L-T₄ у детей не несет особого риска, многие клиницисты закономерно предпочитают назначать при субклиническом гипотиреозе L-T₄ для того, чтобы предотвратить потенциальное неблагоприятное влияние на рост и развитие. В общем и целом терапия L-T₄ не рекомендуется при уровне ТТГ между 5 и 10 мЕд/л. Если при наличии субклинического гипотиреоза уровень ТТГ повышен более 10 мЕд/л и при этом имеют место симптомы заболевания щитовидной железы и факторы риска снижения ее функции, терапия L-T₄ вполне обоснована.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 6E

Каким образом следует проводить заместительную терапию, если невозможность достижения компенсации (нормализации ТТГ) связана с несоблюдением приема препарата?

Если стандартная рекомендация о ежедневном приеме L-T₄ не соблюдается, что не позволяет добиться компенсации гипотиреоза и нормализации уровня ТТГ, возможен переход на однократный еженедельный прием всей заместительной дозы L-T₄.

(Слабая рекомендация, низкая доказательность)

Комментарий. Такой вариант терапии обсуждался уже много лет назад, и, хотя были получены вполне приемлемые результаты клинических исследований, он не прижился. В общем и целом, если исходить из того, что заместительная терапия должна максимально имитировать продукцию гормона в норме, то назначение 700–1000 мкг L-T₄ один раз в неделю этому не соответствует. Тем не менее хотелось бы заметить, что такая терапия в принципе возможна и, вопреки напрашивающимся опасениям, достаточно безопасна. Кинетика L-T₄ с периодом полужизни около недели в этом плане достаточно благоприятна. Очевидно, что такая терапия реально может понадобиться лишь в крайне редких случаях. К ним с натяжкой можно отнести пациентов с ограниченными возможностями, требующих постороннего ухода, когда этот уход также ограничен, возможно, умственно отсталых пациентов и т.п. Кстати, нельзя исключить, что прогресс фармакологии двинется и в этом направлении – к созданию препаратов, которые нужно принимать достаточно редко, например, один раз в месяц.

Рекомендация 7A

Имеет ли вариация уровня Т₃ в пределах референсных значений какое-то физиологическое или клиническое значение? Имеет ли клиническое значение его относительно низкий уровень?

Клиническое значение вариации уровня Т₃ в пределах

референсного диапазона, а также низкого уровня Т₃ на фоне заместительной терапии гипотиреоза неизвестно.

Рекомендация 7B

Приводит ли заместительная терапия L-T₄, которая обеспечивает нормализацию уровня ТТГ, к нормализации уровня Т₃?

У пациентов, получающих монотерапию L-T₄, обеспечивающую нормальный уровень ТТГ, может определяться низконормальный или даже несколько сниженный уровень Т₃. Клиническое значение этого феномена неизвестно.

Рекомендация 7C

Есть ли данные о некоем распределении тиреоидных гормонов между разными тканями в зависимости от уровня ТТГ?

Есть данные о том, что может быть несоответствие между реакцией гипофиза на определенный уровень тиреоидных гормонов, о которой судят по уровню ТТГ, и реакцией на него других тканей, о чем судят по другим биомаркерам. Клиническое значение этого феномена неизвестно.

Комментарий. Об адекватности принимаемой дозы L-T₄ мы судим по уровню ТТГ, т.е. по реакции гипофиза на циркулирующий уровень тиреоидных гормонов. В этой связи возникает закономерный вопрос: можем ли мы по реакции одного только гипофиза судить о том, что остальным тканям (мышцам, нервной системе, жировой ткани и т.д.) хватает тиреоидных гормонов или, наоборот, их слишком много? Маркеров периферических эффектов тиреоидных гормонов известно мало. Один из них – уровень холестерина и ЛПНП, отражающий реакцию печени на циркулирующие тиреоидные гормоны. Еще одним маркером является секс-стероид-связывающий глобулин. Эта рекомендация базируется на исследованиях о том, что ряд предполагаемых периферических маркеров на фоне монотерапии L-T₄ отклоняются от нормы, несмотря на нормальный уровень ТТГ. Так, у существенной части пациентов с гипотиреозом на фоне адекватной, согласно уровню ТТГ, терапии L-T₄ определяется повышенный уровень холестерина и ЛПНП. Как указано, клиническое значение этого феномена неизвестно.

Рекомендация 7D

Должно ли достижение низконормального уровня ТТГ или высококонормального уровня Т₃ быть целью лечения гипотиреоза в отдельных группах пациентов, в частности при ожирении, депрессии или после полного удаления щитовидной железы?

Данных об эффективности достижения низконормального ТТГ или высококонормального Т₃ у пациентов с гипотиреозом и избытком массы тела, депрессией, дислипидемией или после полного удаления щитовидной железы, достаточных для того, чтобы рекомендовать этот подход, недостаточно.

(Настоятельная рекомендация, умеренная доказательность)

Рекомендация 8А

Какие параметры следует использовать для оценки компенсации вторичного гипотиреоза?

У пациентов с вторичным гипотиреозом основным параметром оценки компенсации является уровень свободного тироксина, который рекомендуется поддерживать в верхней половине референсного диапазона. Целевой уровень может быть снижен у пожилых пациентов и при тяжелых сопутствующих заболеваниях, когда повышен риск ятрогенного тиреотоксикоза.

(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 8В

Имеют ли ценность клинические данные для оценки адекватности заместительной терапии при вторичном гипотиреозе?

Хотя оценка динамики клинических симптомов важна в процессе лечения, эти данные обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Данные о значении клинических показателей для оценки адекватности заместительной терапии вторичного гипотиреоза – в ситуации, когда биохимические контрольные параметры ограничены одним только уровнем свободного T_4 , – весьма ограничены.

(Слабая рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 8С

Имеет ли значение оценка тканевых периферических маркеров уровня тиреоидных гормонов для оценки адекватности заместительной терапии вторичного гипотиреоза?

У пациентов с вторичным гипотиреозом, у которых единственным контрольным параметром является уровень самих тиреоидных гормонов, в качестве дополнительных методов оценки адекватности заместительной терапии могут использоваться периферические маркеры уровня тиреоидных гормонов.

(Слабая рекомендация, низкая доказательность)

Комментарий. При вторичном гипотиреозе, когда мы назначаем пациенту $L-T_4$ и потом его же определяем в крови, мы оцениваем не эффект терапии на какие-то клетки и ткани (как при определении ТТГ при первичном гипотиреозе), а по сути фармакокинетику назначенного препарата. Другого выхода, казалось бы, нет, но эта рекомендация предлагает в качестве дополнительных параметров оценивать периферические маркеры эффектов тиреоидных гормонов, среди которых в клинической практике наиболее просто определение уровня холестерина, который отражает влияние тиреоидных гормонов на печень и другие ткани. Этот тест не столь специфичен, как уровень ТТГ при лечении первичного гипотиреоза, но вполне приемлем. Следует помнить о том, что у пациента могут быть и другие причины повышения уровня холестерина. Вторичный гипотиреоз, как правило, сочетается со вторичным гипогонадизмом и дефицитом гормона роста, которые сами по себе могут быть причиной гиперхолестеринемии.

Рекомендация 9А

Какие методы могут использоваться в клинике или в рамках исследований с целью оценки влияния заместительной терапии первичного гипотиреоза на психологическое самочувствие, удовлетворенность лечением и предпочтение его варианта?

В настоящее время отсутствуют данные о чувствительности и специфичности имеющихся методов оценки выраженности симптомов гипотиреоза, что не позволяет рекомендовать их для повседневной клинической практики. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы соотнести и комбинировать клинические методы обследования, специфические лабораторные тесты и методы оценки психических параметров.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Рекомендация 9В

Какие обследования следует провести у пациентов, получающих заместительную терапию по поводу гипотиреоза, у которых определяется нормальный уровень ТТГ, но сохраняются симптомы?

У небольшого числа пациентов с компенсированным гипотиреозом и нормальным уровнем ТТГ могут определяться некие симптомы и общее плохое самочувствие непонятной этиологии. В этих случаях рекомендуется обследование для выявления других причин возникновения этих симптомов. Необходимы дальнейшие исследования для выделения подгрупп пациентов, у которых может иметь преимущества комбинированная терапия.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 10А

Может ли $L-T_4$ назначаться пациентам с нормальными лабораторными показателями функции щитовидной железы при наличии симптомов, сходных с таковыми при гипотиреозе?

Мы настоятельно не рекомендуем назначение $L-T_4$ у пациентов с неспецифическими жалобами и нормальными лабораторными показателями функции щитовидной железы.

(Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательности)

Рекомендация 10В

Может ли $L-T_4$ использоваться для лечения депрессий у пациентов с эутиреозом?

Мы не рекомендуем использование $L-T_4$ для лечения депрессии у пациентов в эутиреоидном состоянии, поскольку данные контролируемых исследований об эффективности такого лечения отсутствуют.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 10С

Может ли использоваться L-T₄ для лечения ожирения у пациентов без нарушения функции щитовидной железы?

Мы не рекомендуем назначение L-T₄ пациентам с нормальной функцией щитовидной железы и ожирением, поскольку отсутствуют доказательства эффективности такого вмешательства.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Рекомендация 10D

Может ли L-T₄ назначаться пациентам с нормальной функцией щитовидной железы и крапивницей?

Мы не рекомендуем назначение L-T₄ пациентам с нормальной функцией щитовидной железы и крапивницей, поскольку отсутствуют доказательства эффективности такого вмешательства.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Рекомендация 10Е

Каковы подходы к лечению искусственного тиреотоксикоза?

Лечение искусственного тиреотоксикоза подразумевает отмену препаратов тиреоидных гормонов с последующим обучением пациента и/или консультацию психиатра.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 11

Каковы этические обязательства врачей, занимающихся лечением гипотиреоза?

Клинические этические принципы в лечении гипотиреоза вращаются вокруг двух основных этических принципов в медицине: оказания эффективной помощи и «не навреди», которые базируются на оценке соотношения пользы и риска, а также предполагают избегание врачами отклонений от принятых принципов заместительной терапии, идя на поводу у пациента. Дополнительными этическими обязательствами являются профессиональная компетентность и честность.

Рекомендация 12

Имеет ли преимущества экстракт щитовидной железы для лечения взрослых с гипотиреозом перед терапией L-T₄?

Мы рекомендуем L-T₄ в качестве стандартного средства для заместительной терапии первичного гипотиреоза, которое имеет преимущество перед экстрактами щитовидной железы. Несмотря на это, существуют предварительные данные краткосрочных исследований, которые показали, что часть пациентов может предпочесть экстракт щитовидной железы, т.е. высококачественные длительные контролируемые исследования, свидетельствующие о преимуществах таких экстрактов, отсутствуют. Кроме того, существуют проблемы с безопасностью использования экстрактов, в частности связанные с со-

держанием в них супрафизиологических доз T₃, что может иметь неблагоприятный отдаленный прогноз.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Рекомендация 13А

Могут ли различные варианты генов, ответственных за обмен тиреоидных гормонов (дейодиназы, транспортеры тиреоидных гормонов), влиять на тканевой уровень тиреоидных гормонов в норме и при гипотиреозе на фоне заместительной терапии?

Специфические полиморфизмы дейодиназ могут быть ассоциированы с весьма небольшими отличиями уровня тиреоидных гормонов. На сегодняшний день недостаточно данных для того, чтобы сделать выводы о клиническом значении влияния полиморфизмов дейодиназ и транспортеров тиреоидных гормонов на их тканевой уровень.

Рекомендация 13В

Имеет ли у взрослых с первичным гипотиреозом комбинированная терапия L-T₄ + L-T₃ какие-то преимущества перед монотерапией L-T₄?

Строгих доказательств того, что комбинированная терапия имеет преимущества перед монотерапией L-T₄, нет. В связи с этим мы не рекомендуем рутинное назначение комбинированной терапии L-T₄ + L-T₃ пациентам с первичным гипотиреозом, поскольку данные рандомизированных исследований, сравнивающих ее с монотерапией, неоднозначны.

(Слабая рекомендация, среднее качество доказательности)

Рекомендация 13С

Имеет ли преимущества комбинированная терапия L-T₄ + L-T₃ у пациентов с первичным гипотиреозом, которые продолжают предъявлять жалобы на фоне адекватно подобранной монотерапии L-T₄ (нормальный ТТГ)?

Достаточных доказательств для того, чтобы рекомендовать рутинное назначение комбинированной терапии L-T₄ + L-T₃ пациентам с сохраняющимися симптомами несмотря на компенсацию гипотиреоза на фоне монотерапии L-T₄, нет. Это связано с тем, что непонятно отдаленное соотношение преимуществ и недостатков такого подхода. Необходимы дополнительные исследования, включающие пациентов, у которых на фоне монотерапии L-T₄ при нормальном ТТГ сохраняется относительно низкий уровень T₃, что может позволить выделить группу пациентов, для которой комбинированная терапия будет иметь преимущества.

(Недостаточная доказательность)

Рекомендация 13D

Имеет ли значение генетическое обследование с оценкой полиморфизма дейодиназы 2 типа с целью выбора комбинированной терапии L-T₄ + L-T₃ для лечения гипотиреоза?

Генетическое обследование с целью выбора варианта заместительной терапии в настоящее время не рекомендуется по трем причинам:

1. Несмотря на то что есть данные об ассоциации отдельных полиморфизмов гена дейодиназы 2 типа и лучшего ответа на комбинированную терапию, подтверждений этому в контролируемых клинических исследованиях нет.
2. Такое генетическое тестирование на сегодняшний день доступно только в рамках научных исследований.
3. Поскольку влияние вариации гена дейодиназы 2 типа на уровень тиреоидных гормонов представляется достаточно небольшим, можно предполагать куда большее значение других факторов (например, вариации других генов), которые могут предопределять индивидуальность уровня тиреоидных гормонов у отдельных пациентов.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Рекомендация 14

Есть ли данные в пользу использования для лечения гипотиреоза монотерапии L-T₃ или монотерапии L-T₃ замедленного высвобождения?

Хотя были опубликованы краткосрочные исследования, результаты которых показали благоприятные эффекты монотерапии L-T₃ (трижды в день) в плане влияния на массу тела и липидный спектр, необходимы длительные контролируемые исследования с использованием L-T₃ длительного действия, прежде чем рекомендовать его широкое использование.

(Настоятельная рекомендация, среднее качество доказательности)

Рекомендация 15A

Могут ли препараты тиреоидных гормонов назначаться пациентам с эутиреозом и депрессиями?

В литературе опубликовано несколько неконтролируемых нерандомизированных исследований эффективности L-T₃ у пациентов с эутиреозом и депрессией; для ответа на этот вопрос необходимы крупные и длительные исследования для оценки соотношения пользы и риска терапии L-T₃.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 15B

Могут ли препараты L-T₃ назначаться пациентам с эутиреозом и ожирением?

Мы настоятельно не рекомендуем использование синтетического L-T₃ для лечения ожирения вследствие отсутствия данных об эффективности такой терапии.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 16

Каково на сегодняшний день отношение к заместительной терапии с использованием

нестандартных препаратов, содержащих тиреоидные гормоны (L-T₄ или L-T₃)?

Мы не рекомендуем использование нестандартных препаратов, содержащих тиреоидные гормоны (включая гелевые капсулы с тироксином), поскольку доказательные данные об их эффективности и безопасности отсутствуют. Исключение могут составлять случаи аллергии на стандартные препараты, несмотря на смену бренда или дозы, хотя исследования в этом плане отсутствуют.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 17

Могут ли для лечения гипотиреоза назначаться пищевые добавки, нутрициенты или локальные средства для лечения гипотиреоза?

Мы не рекомендуем назначение перечисленных средств как при эутиреозе, так и для лечения гипотиреоза. Мы предостерегаем от использования фармакологических доз йода в связи с риском развития тиреотоксикоза или гипотиреоза даже у лиц с нормальной функцией щитовидной железы.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 18

Каковы этические принципы, включая планирование дизайна для исследований, изучающих лечение гипотиреоза?

Достаточных данных для того, чтобы разрешить разногласия между клиническими экспертами в области патологии щитовидной железы в этом плане, нет. Это возможно только на основании качественно организованных исследований с достаточной статистической мощностью, которые посвящены эффективности монотерапии, комбинированной терапии или другим вариантам лечения.

Рекомендация 19

Есть ли доказательства в отношении существования «синдрома Уилсона» и показаний для назначения в этой ситуации возрастающих доз L-T₃?

Заслуживающие доверия научные данные в пользу существования так называемого «синдрома Уилсона» отсутствуют, и мы не рекомендуем использовать L-T₃ в возрастающей дозе по этому показанию, поскольку данных об эффективности такого назначения нет, но оно несет риск, связанный с тиреотоксикозом.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

Комментарий. Хочется напомнить немного о так называемом «синдроме Уилсона». Это скорее нарицательное конца 90-х годов прошлого века, которым обозначалась симптоматика, похожая на гипотиреоз, при нормальном результате гормонального исследования. Ее описал американский доктор Уилсон и сам же назвал этот «синдром» своим именем, предложив при нем использовать L-T₃ возрастающей дозе. Данный «термин» оказался тем не менее весьма удобен для обозначения

этой достаточно частой ситуации, с которой сталкиваются эндокринологи, хотя такого синдрома не существует. Если поискать в интернете, окажется, что у «синдрома Уилсона» до сих пор есть много приверженцев, в том числе и в нашей стране.

Рекомендация 20А

Нужно ли как-то менять терапию L-T₄ у пациентов, госпитализированных, но не в критическом состоянии, если обнаруживается повышенный уровень ТТГ?

У госпитализированных пациентов с диагностированным ранее гипотиреозом при выявлении повышенного ТТГ рекомендуется коррекция заместительной терапии L-T₄. К факторам, которые в этой связи необходимо принимать в расчет, относятся тяжесть гипотиреоза, сопутствующие декомпенсированные заболевания, особенности проводимой терапии L-T₄ (доза, время приема, факторы, влияющие на абсорбцию).

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 20В

Должно ли быть целью лечения у пациентов, госпитализированных, но не в критическом состоянии, которые уже получают заместительную терапию, достижение нормального уровня ТТГ?

Терапевтической целью лечения L-T₄ у пациентов, не находящихся в критическом состоянии, является длительная нормализация уровня ТТГ. Мы не рекомендуем титрацию дозы L-T₄ по уровню свободного T₄, за исключением ситуаций, когда на ТТГ нельзя полагаться, например, после операций на гипофизе.

(Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 20С

Какой препарат и путь его введения рекомендуются пациентам, госпитализированным, но не в критическом состоянии, которые уже получают заместительную терапию?

Для этих пациентов рекомендуется пероральное назначение L-T₄. Если это неосуществимо, можно использовать другие энтеральные пути введения. Тем не менее, если есть веские доказательства наличия у пациента мальабсорбции или другие клинические причины, по которым энтерально L-T₄ назначен быть не может, препарат может быть назначен внутривенно до тех пор, пока его абсорбция не улучшится. При внутривенном введении L-T₄ его доза составляет 75% от назначаемой перорально.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 20D

Есть ли необходимость исключать надпочечниковую недостаточность

у пациентов, госпитализированных, но не в критическом состоянии, которые уже получают заместительную терапию?

Для этой группы пациентов следует иметь в виду возможность развития надпочечниковой недостаточности. При достаточных для этого клинических данных или биохимических признаках необходимо провести тесты, исключающие надпочечниковую недостаточность, или при необходимости назначить эмпирическое лечение.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 21А

Каким образом проводить лечение у пациентов, находящихся в микседематозной коме?

В начале при медикаментозной коме необходимо назначение L-T₄ внутривенно. Назначается болюсная доза 200–400 мкг L-T₄, меньшая – некрупным и пожилым пациентам, а также при наличии в анамнезе ишемической болезни и аритмий сердца. В дальнейшем суточная заместительная доза рассчитывается исходя из 1,6 мкг на кг веса (на пероральный прием), при этом если доза L-T₄ вводится внутривенно, она составляет 75% от расчетной для перорального приема. Пероральная или энтеральная терапия (если первая невозможна) может быть назначена после клинической стабилизации пациента.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 21В

Нужно ли пациентам, находящимся в микседематозной коме, на фоне терапии L-T₄ эмпирически назначать глюкокортикоиды?

Эмпирическое назначение глюкокортикоидов является частью начальной терапии микседематозной комы перед началом терапии L-T₄; они назначаются внутривенно в дозах, принятых для стрессорных состояний.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 21С

Нужно ли для лечения микседематозной комы помимо L-T₄ использовать L-T₃?

Если исходить из того, что при микседематозной коме может быть нарушена конверсия T₄ в T₃, дополнительное к L-T₄ внутривенное введение L-T₃ может использоваться. Высоких доз необходимо избегать, поскольку высокий уровень T₃ в крови ассоциирован с большей смертностью. Назначается болюсная доза в 5–20 мкг, после чего она снижается до 2,5–10 мкг каждые 8 ч., при этом меньшие дозы назначаются некрупным пациентам, в пожилом возрасте и при наличии в анамнезе ишемической болезни и аритмий сердца. Лечение может быть продолжено до явного клинического улучшения (например, до того, как пациент придет в сознание и стабилизируются клинические показатели).

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 21D

Каковы должны быть цели лечения пациентов, уже получающих L-T₄ и находящихся в микседематозной коме?

Внутривенное введение L-T₄ пациентам с тяжелым гипотиреозом может привести к улучшению сердечно-сосудистых, почечных, легочных и метаболических параметров в течение недели. Уровень T₄ и T₃ в крови может увеличиться или нормализоваться на протяжении того же времени, тогда как нормализация ТТГ запаздывает. Таким образом, терапевтическими целями лечения медикаментозной комы являются появление сознания, нормализация сердечной и легочной функции. Целесообразно определение уровня тиреоидных гормонов каждые 1–2 дня для того, чтобы быть уверенным в их положительной динамике. Несмотря на то что оптимальный уровень ТТГ и тиреоидных гормонов в этом состоянии недостаточно точно определен, отсутствие их положительной динамики следует рассматривать как показание к повышению доз препаратов тиреоидных гормонов, а высокий уровень T₃ в крови – к их снижению.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 22A

Есть ли необходимость в назначении L-T₄ госпитализированным пациентам с синдромом эутиреоидной патологии?

Мы не рекомендуем назначение L-T₄ для лечения синдрома эутиреоидной патологии у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Несколько рандомизированных контролируемых исследований не показали в этом плане значимых клинических преимуществ, но они были неоднозначны в плане безопасности такой тактики.

(Строгая рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 22B

Есть ли необходимость в назначении L-T₃ госпитализированным пациентам с синдромом эутиреоидной патологии?

Мы не рекомендуем назначение L-T₄ для лечения синдрома эутиреоидной патологии у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Хотя назначение в этой ситуации малых доз L-T₃, по имеющимся данным, безопасно, но оно и не принесло клинических преимуществ.

(Слабая рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 22C

Следует ли начинать заместительную терапию с препаратов L-T₃ госпитализированным пациентам с сердечной патологией, такой как выраженная сердечная недостаточность, и низким уровнем T₃ в крови?

Мы не рекомендуем рутинное использование L-T₃ госпитализированным пациентам с сердечной недостаточностью и низким уровнем T₃ в крови, при этом бази-

руемся на смешанных данных краткосрочных исследований, исходя из гипотетического риска такой терапии и в ожидании дальнейших рандомизированных исследований, изучающих соотношение пользы и риска.

(Слабая рекомендация, умеренное качество доказательности)

Рекомендация 23

Следует ли назначать аналоги тиреоидных гормонов пациентам в эутиреоидном состоянии при изменениях, встречающихся при гипотиреозе, таких как дислипидемия?

Несмотря на данные доклинических исследований, которые свидетельствуют о перспективности аналогов тиреоидных гормонов, мы не рекомендуем их использовать в связи с отсутствием четких данных об их побочных эффектах.

(Строгая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 24A

Каковы целевые лабораторные и клинические параметры при лечении пациентов с генетическими синдромами резистентности к тиреоидным гормонам?

Целями лечения пациентов с генетическими синдромами резистентности к тиреоидным гормонам являются уменьшение симптомов, обусловленных избыточной сигнализацией от рецепторов TR-альфа, и минимизация симптомов, обусловленных дефицитом сигналов от рецепторов TR-бета.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Рекомендация 24B

Какова роль аналогов тиреоидных гормонов в лечении пациентов с генетической резистентностью к тиреоидным гормонам?

Хотя предварительные результаты назначения трийод-тироуксусной кислоты (TRIAC) небольшим группам пациентов с резистентностью к тиреоидным гормонам достаточно многообещающие, необходимы дополнительные исследования, для того чтобы рекомендовать ее широкое применение по этому показанию.

(Слабая рекомендация, низкое качество доказательности)

Информация о конфликте интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. ■

Список литературы

1. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S., et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014; 24(12): 1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.

Новое в контроле диабета

В настоящее время, когда важным аспектом является эффективный контроль диабета, занимающего третье место в структуре смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, особенно актуальными на пленарном заседании были доклады ведущих российских ученых, приглашенных на Алматинскую Школу Эндокринологов: члена-корреспондента РАН, профессора М.В. Шестаковой, заместителя директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр», директор Института Диабета МЗ РФ (г. Москва, Россия) и профессора А.Е. Мкртумяна, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, руководителя научного отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научно-практического центра (г. Москва, Россия).

Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: что нового?



Профессор Шестакова М.В.

В начале выступления Марина Владимировна Шестакова осветила масштабы проблемы. Хроническая болезнь почек (ХБП) является патологией, по темпам роста и распространенности приобретающей характер неинфекционной эпидемии, наряду с такими заболеваниями, как сахарный диабет (СД) и ожирение. По данным IDF 2013, распространенность СД составляет 8%, в то время как ХБП развивается у 15% лиц в общей популяции. При этом с возрастом частота этих заболеваний нарастает.

В России 50 лет назад диабетическая нефропатия (ДН) развивалась практически у каждого второго пациента с СД из-за выраженной декомпенсации гликемии у большинства из них. Продолжительность жизни у пациента с СД2, у которого появлялась протеинурия,

составляла не более 10 лет, либо требовался гемодиализ, что в те годы было практически недоступно. Если в 90-е годы в России только 11% в структуре гемодиализа составляли пациенты с СД2, то на начало 2015 г. уже 17%, т.е. в настоящее время мест для гемодиализа пациентам с СД 2 типа выделяется больше, но все-таки данная статистика не отражает истинной картины потребности в гемодиализе.

Для сравнения: в США около 45% гемодиализных пациентов составляют пациенты с ДН, а в Японии каждое 3-е место принадлежит пациенту с СД. И это отражает истинную потребность, в меньшей степени необходимость в гемодиализе выражена у пациентов с АГ и гломерулонефритом.

Марина Владимировна представила обновленную классификацию

ХБП, пересмотренную в 2013 г. Американской Ассоциацией нефрологов, которая предусматривает подстадии А и В в 3-й стадии ХБП.

Что касается ранней диагностики, профессор М.В. Шестакова ознакомила присутствующих со стратегией скрининга ДН при ХБП, основанной на определении МАУ или протеинурии и СКФ в соответствии с утвержденными «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД» (2015).

В последние годы особое внимание уделяется диагностике МАУ, поскольку она является не только предиктором почечной патологии, но и признаком генерализованного повреждения сосудов – маркером развивающегося атеросклероза. Доказано, что наличие МАУ при диабете ассоциируется не только с

Таблица 1.

Стадия	Определение	СКФ(мл/мин./1,73м ²)
1	Нормальный уровень или ↑СКФ	≥90
2	Легкое ↓СКФ	60–89
3А	Умеренное ↓СКФ	45–59
3В		30–44
4	Выраженное ↓СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15

более быстрыми темпами падения скорости клубочковой фильтрации, но и с более высокой сердечно-сосудистой смертностью. Наиболее часто для определения СКФ в повседневной практике используется расчетный метод по формуле Кокрофта-Голта (мл/мин.). На данных сайтах www.mdrd.com, www.nkdep.nih.gov, можно вводить параметры роста, веса, и сразу получить результаты СКФ.

Но при некоторых состояниях мы не можем пользоваться расчетными методами, а именно: при беременности, ИМТ>40 и <15 кг/м², ампутациях, вегетарианстве, миодистрофии, трансплантации почки. В таких случаях определение СКФ проводится клиренсными методами, т.е. пробой Реберга-Тареева (из-за нестандартной поверхности).

Новая формулировка диагноза патологии почек предполагает обязательное определение стадии ХБП (1–5) и стадии альбуминурии А (1–3) в зависимости от рассчитанной СКФ (на сайте endocrincentr.ru).

Адаптировано из «Алгоритмы специализированной мед. помощи больным СД» под ред. И.И. Дедова и М.В. Шестаковой, 7-ой выпуск, Сахарный диабет 2015 г.» №1

ХБП – это наднозологическое понятие, объединяющее в себе ДН (гломерулосклероз), патологию почек вследствие АГ, стеноз почечных артерий, мочевую инфекцию, токсическую нефропатию, вследствие приема стероидных средств или нефротоксических антибиотиков, или даже проведение рентгеноконтрастных исследований без специальной подготовки пациента. При этом у одного и того же пациента



возможно наличие разных вариантов кульминаций ХБП.

Как развивается ДН у больных СД? Через 20–30 лет от момента постановки диагноза СД можно увидеть морфологические проявления узелкового гломерулосклероза, который соответствует хронической почечной недостаточности и азотемии. Если сделать пункционную биопсию на 10 лет раньше, то можно было бы увидеть диффузный гломерулосклероз, который соответствует стадии протеинурии. Если еще раньше исследовать почечную функцию, то уже можно видеть морфологические изменения, соответствующие микроальбуминурии (МАУ). А если исследовать в самом дебюте СД, то морфологически уже можно увидеть изменения в виде гипертрофии почечных клубочков и канальцев, которые лабораторно будут проявляться гиперфильтрацией (очень высокие цифры СКФ)

и гиперперфузией (высокую скорость кровотока в почках).

Доклинические стадии ХБП можно определять по различным маркерам в крови и моче: маркеры повреждения клубочков почек (МАУ, коллаген IV типа, церуллоплазмин, подоцинурия, подоцитурия, нефринурия), маркеры канальцевого повреждения (кимозин, NGAL, NAG, β2 и α1микроглобулин и т.д.), маркеры оксидативного стресса/воспаления (8-ОНдГ, интерлейкины, факторы TNF-α).

К сожалению, МАУ при СД 2 типа не так специфична, как при 1 типе. Поэтому МАУ может возникать при состояниях СД 2 типа, не связанных с ДН, например, АГ, дислипидемия, лихорадка и т.д. Либо МАУ может не быть, но ДН уже развивается.

Рекомендуется определение подоцитурии как более раннего маркера ДН. Подоциты защища-

ют базальную мембрану, делают ее непроницаемой для белка, при СД они сливаются с базальной мембраной и попадают в мочу. Мембрана оголяется в определенном месте, так как подоциты не регенерируются, в организме их количество строго определено. Потеря более 20% подоцитов приводит к необратимому повреждению клубочков.

Более специфично для ДН определение молекулы «К1М-1», маркера поражения канальцев почек, который определяется в моче даже при нормоальбуминурии.

ДН развивается вследствие нарушения метаболизма углеводов и гемодинамических нарушений (системная и внутривенная гипертензия), которые объединяются в активацию локальной (внутрипочечной) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) для ответа на ангиотензин II и вызывают развитие гломерулосклероза. Все три компонента (некомпенсированный диабет, гипертензия и активация РААС) в литературе называют «нефротоксичной триадой» при СД, на которые обязательно нужно воздействовать, чтобы не допустить патологию почек и предотвратить ее прогрессирование.

Сегодня не вызывает сомнения необходимость достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития и нарастания тяжести ДН. Наиболее крупными исследованиями, подтвердившими возможность предотвращения развития ДН у больных СД 2 типа явились исследования DCCT, UKPDS и ADVANCE. В исследовании DCCT было доказано, что чем ниже уровень гликемии при СД, тем больше возможности защитить почки от осложнений. Снижение HbA_{1c} на 1% снижает риск прогрессирования ДН на 21%.

Исследование ADVANCE убедительно продемонстрировало способность нефропротекции над контролем гликемии. В исследовании было 2 ветви – сахароснижающая и антигипертензивная. Оно

продолжалось более 4,5 лет. Все пациенты в интенсивной группе гликемической ветви получали лечение на основе Диабетона MR и достигли уровня HbA_{1c} 6,5%, доза гликлазида MR титровалась от 60 до 120 мг, при этом 70% пациентов в интенсивной группе к концу исследования получало 120 мг Диабетона MR. Тогда как в контрольной группе пациенты получали лечение любыми другими сахароснижающими препаратами. Уровень гликемии к концу исследования у пациентов контрольной группы был в среднем 7,3%. В этом исследовании применение гликлазида MR снижало риск развития: микроальбуминурии на 9%; макроальбуминурии (протеинурии) на 30%; новых случаев нефропатии и ее прогрессирования на 21%. Интересны данные, полученные в группе интенсивного контроля гликемии: у 57% больных альбуминурия вернулась к норме.

Профессор Шестакова привела очень интересные данные исследования Fioretto P. (1988 г.). 8 пациентам с СД 1 типа длительностью около 22 лет произведена по показаниям пересадка поджелудочной железы. Всем было произведено исследование почечной функции до операции и выявлена МАУ на фоне HbA_{1c} 8,7% и нормальной СКФ. Через 5 лет нормогликемии пациенты с МАУ вернулись к норме, как и в исследовании ADVANCE, но морфологические изменения остались прежними. Еще через 5 лет при нормоальбуминурии морфологические изменения также нормализовались. То есть, не менее 10 лет нормогликемии необходимо для того, чтобы вернуть морфологическое состояние клубочков в норму.

В ходе доклада лектор подчеркнула важность и необходимость контроля АГ у пациентов с СД 2 типа. Известно, что артериальная гипертензия играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН, так же, как и в развитии макроваскулярной патологии. Согласно исследованию MRFIT, снижение САД на 10 мм рт.ст., а ДАД

на 5 мм рт.ст. снижает риск прогрессирования ДН на 21%.

При этом лектор отметила, что для нефропротекции ключевое значение имеют антигипертензивные препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы АПФ). Доказано что их нефропротективный эффект обусловлен не только снижением АД, но и другими, в т.ч. плейотропными, эффектами этих препаратов. Доказано, что длительная блокада ренин-ангиотензиновой системы продлевает додиализный период на 17–20 лет (Дедов И.И., Шестакова М.В. и др.).

В последние годы стало очевидным, что для эффективного лечения пациентов с СД2 требуется использование комбинации антигипертензивных препаратов.

Механизмы развития ДН и определяющая роль РААС в развитии почечной патологии определяют выбор антигипертензивных средств – ингибиторы АПФ применяются в качестве базовой антигипертензивной терапии. Целесообразность их применения определяется рено- и кардиопротекторными эффектами независимо от их влияния на системную гемодинамику. ИАПФ являются препаратами первого ряда для больных СД 1 и 2-го типа, начиная с самых ранних стадий. Однако длительное (более 25 лет) применение ИАПФ показало, что в реальной клинической практике нефропротективный эффект от их применения развивается только у 50% больных с ДН, а у 50%, получающих ту же терапию, скорость клубочковой фильтрации продолжает снижаться, это так называемый феномен «ускользания».

Причин феномена «ускользания» по мнению Марины Владимировны Шестаковой три – нарушение солевой диеты, активация не АПФ-зависимых механизмов активации РААС, генетическая детерминированность.

Исследования, проведенные на базе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава

России, показали, что развитие ХБП при СД 2 типа генетически детерминировано. Выявлено, что гены, отвечающие за возникновение ДН, также кодируют склонность к ожирению, к сахарному диабету 2 типа. То есть выявлена достоверная ассоциация риска развития ХБП с генами, кодирующими факторы эндотелия, факторы липидного обмена и факторы секреции инсулина, продукты экспрессии которых участвуют в основных патогенетических механизмах поражения почек при СД. При комплексном анализе изученных маркеров определяющее значение имело накопление генотипов риска: при наличии нескольких защитных генов риск ХБП составляет 0%, при накоплении нескольких генов предрасположенности к ДН в более чем 67% случаях развивается ХБП.

Профессор М.В. Шестакова обратила внимание присутствующих на то, что «за последние 5 лет проведено более 100 исследований, посвященных изучению генетической опосредованности развития диабетической нефропатии. Однако ни одно из них не сможет низвергнуть концепцию необходимости жесткого контроля гипергликемии и гипертонии с целью эффективного лечения и профилактики диабетического поражения почек». Генетика определяет большую или меньшую чувствительность к развитию патологии почек при СД2, но при оптимальном контроле гликемии и АД осложнения почек не разовьются даже при наличии предрасположенности.

Эти данные подтверждаются исследованием ADVANCE.

Основной целью исследования ADVANCE было изучение влияния не только интенсивного контроля гликемии и АД отдельно, но и совместного влияния интенсивной гипотензивной и сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений СД2. В группе активной сахароснижающей терапии для достижения целевого уровня HbA_{1c} (<6,5%) ис-

пользовалось добавлением к стандартной сахароснижающей терапии Диабетона MR, а в АД ветви в интенсивной группе применялся препарат Нолипрел форте/ Нолипрел Би-форте, представляющий собой комбинацию иАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида. Через 4,5 года в группе пациентов, где проводился интенсивный контроль только АД, риск нефропатии снижался на 21%; если проводился контроль только гликемии, в интенсивной группе риск ДН снижался на 21%. Но в интенсивной группе, где контролировали и гликемию, и АД (т.е. где назначался и Диабетон MR, и Нолипрел Би-форте), риск нефропатии снизился на 33%, так как воздействие оказывалось на оба механизма развития ДН. То есть для предотвращения развития ДН очень важно одновременно воздействовать на гликемию и гипертензию.

Исследователи ADVANCE решили продолжить наблюдение за пациентами в условиях рутинной практики (до января 2014), чтобы оценить долгосрочные эффекты интенсивной терапии гликлазидом и АД комбинацией периндоприла и индапамида. Пациенты и врачи изменяли лечение по своему усмотрению (около 8500 пациентов). Данное исследование было наблюдательным – ADVANCE-ON (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation Post-trial Observational Study).

Примечательно, что количество пациентов в группе стандартного контроля, в ADVANCE-ON, которым пришлось назначить инсулин, увеличилось почти в 2 раза, т.е. с 24% до 44%. А в интенсивной группе, получавшей Диабетон MR, только 7% пациентов дополнительно потребовалось назначение инсулина – с 40% до 47%. Это объясняется тем, что пациенты в интенсивной группе были достаточно хорошо компенсированы. В интенсивной группе, где уже не было жесткого контроля гликемии, исследователи ожидали,

что благополучные исходы исчезнут. Но, тем не менее, несмотря на то, что уровни HbA_{1c} в обеих группах уже сравнялись, потребность в трансплантации и гемодиализе в продолженном наблюдении снизилась на – 46% (в самом исследовании ADVANCE – 65% в группе Диабетона MR). Иными словами, так называемый эффект «позитивной метаболической памяти» хорошего контроля предыдущих лет остался в памяти эндотелиальных клеток на долгие годы. При этом в гликемических группах и интенсивного контроля, и в стандартной был одинаковый уровень назначения статинов, аспирина, АД препаратов и т.д.

Эксперт в области исследований по «метаболической памяти» Antonio Ceriello (Испания) неоднократно писал о том, что именно гликлазид способен устранить гипергликемическую память, вызванную патологическим действием глюкозы на эндотелиальные клетки. Этому факту есть обоснование, так как у молекулы гликлазида есть свойство устранять не только гипергликемию, но и опосредованно гликозилирование белков. Но самое главное – он способен устранять окислительный стресс на уровне митохондрий, и, тем самым, устранять повреждающие моменты, механизм негативной метаболической памяти. Важно, что гликлазид MR можно применять на разных стадиях патологии почек – от первой и до последней.

Все вышесказанное позволило Шестаковой Марине Владимировне сделать следующее заключение:

Хроническая болезнь почек – наднормальное понятие, характеризующееся уровнем СКФ, встречается чаще, чем диабетическая нефропатия.

При СД обязателен расчет СКФ!

Сниженная функция почек существенно ограничивает выбор сахароснижающей терапии.

При СД предпочтение необходимо отдавать препаратам, не оказывающим нефротоксического действия.

О главном: контроль диабета – что мы подразумеваем под этим?



Профессор Мкртыян А.М.

Свое выступление Ашот Мусаелович начал с определения термина «диабет» по ВОЗ – это состояние, в первую очередь, характеризующееся уровнем гликемии, увеличивающее риск микрососудистых осложнений». Известно, что макрососудистые осложнения могут появляться еще в период нарушенной толерантности к глюкозе, когда еще нет явной гипергликемии. При СД гипергликемия возникает в результате 3 основных дефектов: на уровне β -клетки (нарушение секреции инсулина) и α -клетки (чрезмерная секреция глюкагона), повышение продукции глюкозы печенью, снижение захвата глюкозы и усиление липолиза.

В отношении эффективного управления СД существуют убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение гликемического контроля может значительно уменьшить риск развития как микро-, так и макроангиопатии.

Однако не все пациенты достигают целей терапии. Как отметил в начале своего выступления Ашот Мусаелович, одной из проблем управления сахарного диабета является низкая вовлеченность пациентов в процесс лечения, недопонимание пациентами сути диагноза «сахарный диабет», важности постоянного контроля уровня глюкозы в крови, необходимости лечиться всю оставшуюся жизнь, пациенты не подозревают о риске возникновения осложнений.

Что касается медикаментозной сахароснижающей терапии – снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) напрямую связано с про-

гнозом заболевания и является оптимальным критерием эффективности профилактики развития и прогрессирования осложнений диабета. Фармакотерапия СД2 должна воздействовать на основные патофизиологические нарушения, присущие заболеванию: дисфункцию β -клеток и инсулинорезистентность.

Далее лектор обратил внимание на принципах выбора антигипергликемической терапии:

- Эффективность в снижении гликемии.
- уровень $HbA_{1c} \geq 8,5\%$;
- рекомендуются классы препаратов с быстрой и высокой эффективностью;
- ранняя инициация комбинированной терапии.
- Экстрагликемические эффекты, способные снизить риски поздних осложнений.
- гипертония, дислипидемия, ИМТ, инсулинорезистентность, достаточная секреция инсулина.
- Профиль безопасности.
- Переносимость.
- Удобство в употреблении.
- Стоимость.

Профессор Мкртыян подчеркнул, что врачи и пациенты могут иметь разные цели лечения. Врач стремится к достижению контроля гликемии (снижению уровня) и предотвращению развития осложнений (гипер-/гипогликемия, увеличение массы тела). А для пациента, в первую очередь, важным является качество его жизни. Они очень болезненно воспринимают изменение образа жизни, питания,

стремятся избежать неудобной, негибкой схемы лечения и т.д. Отсюда неудовлетворенность лечением и низкая приверженность пациентов с СД2 к лечению. В среднем, 2/3 пациентов с СД2 типа не следуют рекомендациям врача, а каждый третий не понимает, для чего используются инсулин и ПССП, и только каждый 5-й пациент полностью соблюдает рекомендации врача.

На вопрос «Нужно ли начинать терапию рано?» Ашот Мусаелович ответил решительно, что «раннее вмешательство даст возможность избежать ухудшения гликемического контроля и микрососудистых осложнений» и продемонстрировал преимущества раннего вмешательства в сравнении с поздним, представив результаты самых известных крупных исследований UKPDS, ACCORD, ADVANCE и VADT. Он привел результаты исследования VADT как наглядный пример позднего вмешательства управления СД2, где лечение пациентам с СД2 (ветеранам) начали очень поздно, через 10 лет после постановки диагноза СД2 типа, в возрасте 60 лет и старше. Несмотря на то что уровень гликемии был достигнут до целевого $HbA_{1c} < 7\%$ и наблюдение продолжалось в течение 6 лет, микро- и макрососудистые осложнения СД2 не удалось предотвратить. Причиной этому явилось «плохое гликемическое наследие», которое увеличило риск сердечно-сосудистых осложнений.

В связи с этим лектор напомнил о гипотезе «тикающих часов», термин, который впервые ввел Haffner. Для микрососудистых осложнений «часы начинают тикать» с началом гипергли-

кемии, а для макрососудистых осложнений – в период фазы преддиабета.

Снижение HbA_{1c} на 1% способствует снижению риска:

- Макрососудистых осложнений на 37%.
- Заболеваний периферических сосудов на 43%.
- Инфаркта миокарда на 14%.
- Инсульта на 12%.
- Сердечной недостаточности на 16%.
- Катаракты на 19%.
- Смертности, связанной с диабетом на 21%.

Доказано, что нарушенный углеводный обмен влечет за собой нарушения липидного обмена, гемодинамических показателей, системы свертывания крови, сердечную недостаточность и т.д.

Если говорить о терапии на поздних стадиях, то мета-анализ сосудистых исходов в исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT демонстрирует связь снижения HbA_{1c} со снижением на 15% относительного риска нефатального инфаркта. При этом снижение гликемии незначительно повлияло на частоту инсультов и общую смертность.

При выборе терапии лектор рекомендовал учитывать индивидуальные цели по снижению гипергликемии, основанные на потребностях пациента, а также его особенностях. И персонализированные цели должны быть приемлемы как для врача, так и для пациента.

Применяемые в клинической практике ССП эффективны в отношении снижения уровня гликемии, однако с точки зрения безопасности они существенно различаются, так как по-прежнему остается опасным риск гипогликемии.

Среди всех средств пероральной терапии СД самыми широко используемыми и наиболее изученными остаются препараты сульфонилмочевины, их выбор огромен.

На конгрессе Европейского общества кардиологов в Барселоне, 2009, был представлен мета-анализ, в котором участвовало 8220 пациентов с СД2 и ИМ в анамнезе. Сравнивались все препараты СМ с метформином по снижению риска смертности. По результатам мета-анализа установлено, что риск смертности на фоне гликлазида MR (Диабетон MR, «Ле Лаборатуар Сервьё») снизился на 13%. При этом глибенкламид увеличил риск сердечно-сосудистых осложнений (острый

инфаркт, инсульт, летальные исходы) вследствие нарушения процесса «ишемического preconditionирования миокарда», поэтому в рекомендациях ADA/EASD 2009 внесена поправка в линии препаратов СМ в виде сноски «* – кроме глибенкламида».

Преимуществом гликлазида является модифицированное высвобождение, высокая селективность по отношению к рецепторам сульфонилмочевины β-клеток. Это значит, что Диабетон MR не влияет на рецепторы сосудов и сердца. Эти свойства обусловлены особенностями его химической структуры, наличием аминокзобициклооктанового кольца, что придает дополнительные антиоксидантные свойства препарату. Особенностью гликлазида является также обратимое взаимодействие с β-клетками, что объясняет низкий риск гипогликемии на фоне его приема.

Результаты многоцентрового исследования ADVANCE показали, что интенсивный контроль гликемии при помощи гликлазида MR позволил снизить число микрососудистых осложнений на 14%. Это очень важно, поскольку микрососудистые изменения являются предиктором развития макрососудистых осложнений СД. А также получено достоверное снижение комбинированного риска макро- и микрососудистых осложнений на 10%.

Далее российский лектор подчеркнул следующие уникальные свойства Диабетона MR 60 мг:

- уникальная форма с модифицированным высвобождением;
- восстановление раннего пика секреции, и как следствие, физиологической секреции инсулина;
- полный 24-часовой контроль гликемии;
- прием 1 раз в сутки;
- защита β-клеток от окислительного стресса;
- антиоксидантные свойства;
- селективное действие на β-клетки;
- обратимое связывание с β-клетками.

Важно, что перечисленные свойства препарата способствуют:

- достоверному замедлению прогрессирования атеросклероза у пациентов с СД 2 типа;
- защите β-клеток от окислительного стресса;
- отсрочке необходимости перехода на инсулинотерапию, на 6,5

лет позже в сравнении с глибенкламидом;

- контроль гликемии независимо от предшествующей терапии, массы тела, возраста пациента и от длительности диабета.

К сожалению, гипогликемия – это основной барьер к достижению гликемии и удерживает врачей от интенсификации терапии для достижения целей терапии. Профилактика – один из многих факторов, который необходимо учитывать при назначении терапии пациенту с диабетом.

По результатам исследования RAMADAN, частота возникновения гипогликемических эпизодов была меньше при применении гликлазида (Диабетона MR), чем других ПСМ (глибенкламид, глимепирид), и такой же, как при использовании ингибитора ДПП-4. Таким образом, выбор ПСМ может влиять на риск развития гипогликемии в условиях измененного режима питания (например, неприема еды, жидкости в течение длительного времени от восхода до заката во время рамадана). Диабетон MR показал беспрецедентную безопасность даже в сравнении с инкретинами – всего 6,6%.

Далее лектор обратился к исследованию ADVANCE-ON, в котором терапия Диабетона MR ассоциировалась с очень низким риском развития эпизодов гипогликемии при одновременном обеспечении эффективного контроля гликемии у пациентов СД 2 типа, несмотря на то что 70% больных получали препарат в дозе 120 мг/сут. Ашот Мусаелович показал важность того, что терапия Диабетона MR на протяжении 5 лет обеспечивала сердечно-сосудистую безопасность в течение последующих 10 лет. Таким образом, интенсивный контроль гликемии на Диабетоне MR безопасен для популяции пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Вышеуказанные свойства позволили зарегистрировать в России новое показание к медицинскому применению для лекарственной формы Диабетона MR 60 мг: профилактика осложнений сахарного диабета; снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. ■

Подготовила Ольга Исмагилова

Сахароснижающие препараты в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. В фокусе – гликлазид



Соколова Л.К.

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, г. Киев

Сахарный диабет (СД) – один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые считаются основной причиной смерти пациентов. Известно, что трое из четверых больных диабетом умирают от причин, связанных с атеросклерозом, в большинстве случаев (75%) от ишемической болезни сердца (ИБС). Однако почти 70% больных диабетом не верят, что они относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Часто у больных СД встречается сочетание нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и это диктует необходимость проведения комплексного «многофакторного» подхода к предупреждению таких заболеваний.

Несмотря на значительное возрастание риска развития ССЗ при диабете, в последние годы в результате проведения крупных исследований с позиций доказательной медицины были получены новые данные, указывающие на возможность значительно снизить риск поражения сердца и сосудов у больных сахарным диабетом и разработаны целевые значения показателей гликемии, артериального давления, уровня липидов крови, которых следует достигать при проведении терапии у лиц, страдающих диабетом.

Основными направлениями профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом являются:

контроль и коррекция гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, воздействие на реологические свойства крови, нормализация массы тела, адекватная физическая нагрузка, борьба с курением. В ряде крупных эпидемиологических наблюдений было показано, что хроническая гипергликемия, являющаяся, как известно, основным проявлением сахарного диабета, представляет собой самостоятельный фактор риска развития и прогрессирования поражения сердца и сосудов у пациентов с диабетом. При этом была показана зависимость между уровнем глюкозы крови натощак и после еды, показателем гликозилированного гемоглобина, с одной стороны, и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, с другой.

Наличие гипергликемии на протяжении длительного времени при СД 1 и 2 типа четко ассоциируется с возникновением, с одной стороны, специфических микро-

васкулярных осложнений, таких как ретинопатия и нефропатия, а с другой – частых макроваскулярных заболеваний сердца, мозга и нижних конечностей, а также вегетативной и периферической нейропатий. Макроваскулярные события встречаются приблизительно в 10 раз чаще, чем тяжелые микроваскулярные осложнения, главным образом у пациентов с нарушениями обмена глюкозы, даже в отсутствие признаков явного СД 2 типа.

В рандомизированных контролируемых исследованиях получены убедительные доказательства того, что риск возникновения микроангиопатии и нейропатии при диабете можно снизить благодаря тщательному гликемическому контролю. Такой контроль также способствует снижению риска возникновения ССЗ. По сравнению с традиционными терапевтическими подходами, более интенсивное лечение, направленное на снижение уровня HbA_{1c} до нормальных величин, ассоциируется со значитель-

ным снижением частоты и степени выраженности микровакулярных и нейропатических осложнений у больных СД. Вышесказанное касается не только первичной, но и вторичной профилактики осложнений. Результаты исследований DCCT и UKPDS показали, что имеется четкая корреляция между уровнем HbA_{1c} и микроангиопатическими осложнениями. В исследовании DCCT снижение уровня HbA_{1c} на 10% ассоциировалось с уменьшением на 40–50% риска возникновения ретинопатии или ее прогрессии. Данные, полученные в исследовании UKPDS, подтвердили, что при снижении уровня HbA_{1c} на 1% риск микровакулярных осложнений уменьшался на 25%. При этом существенное снижение абсолютного риска в этих двух исследованиях отмечено при уровне HbA_{1c} менее 7,5%.

При СД 2 типа различные диабетические ассоциации предлагают придерживаться целевых уровней HbA_{1c} ниже 7,0 или 6,5% (табл. 1).

К сожалению, только у незначительного количества больных, принимавших участие в таких исследованиях, как UKPDS или Steno-2, в течение последующего длительного периода наблюдений удалось поддерживать рекомендуемые уровни глюкозы.

Наибольшее достижение в лечении СД 2 типа за последние годы – внедрение подхода, основанного на одновременном назначении нескольких лекарственных средств, первоначально предложенного авторами UKPDS. При этом преимущество имеют сахароснижающие препараты, которые, по данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, способствуют снижению уровня HbA_{1c} 1,5–2% (табл. 2). Следует избегать подходов, при которых вероятность достижения целевого уровня HbA_{1c} низка.

Таким образом, критериями выбора конкретных сахароснижающих препаратов являются их эффективность в снижении уровня

глюкозы, а также уровень безопасности, переносимость, простота использования и затраты на лечение. Основным лимитирующим фактором, препятствующим достижению целевого уровня гликозилированного гемоглобина, является развитие гипогликемий.

Эффективность сахароснижающей терапии зависит не только от характеристики препарата, но и от длительности заболевания, исходного уровня гликемии, предыдущей терапии и других факторов. Уровень гликемии является основным фактором при выборе класса лекарственных средств или препарата в рамках определенного класса для начала лечения или при изменении терапии. Если уровень гликемии высокий (например, HbA_{1c} >8,5%), рекомендуется назначение препаратов с более быстрым сахароснижающим эффектом или раннее комбинированное лечение. Если уровень глюкозы в крови близок к целевому (например, HbA_{1c} <7,5%), возможно назначение

Таблица 1. Целевые уровни гликемии при лечении пациентов с СД, рекомендуемые различными организациями

Организация	HbA _{1c} , %	Уровень глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л (мг/дл)	Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л
Американская ассоциация по изучению СД (ADA)	<7	<6,7	≤10,0
Международная Федерация по изучению СД-Европа (IDF-Europe)	≤6,5	≤6,0	≤7,5
Американская коллегия эндокринологии (AACE)	≤6,5	<6,0	≤7,8

Таблица 2. Средняя эффективность различных видов фармакотерапии у пациентов с СД 2 типа

Группы препаратов	Среднее снижение начального уровня HbA _{1c} , %
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	0,5–1,0
Бигуаниды	1,5–2,0
Производные сульфонилмочевины	1,5–2,0
Глиниды	0,5–1,5
Глитазоны	1,0–1,5
Инсулин	1,0–2,5
Ингибиторы ДПП-4	0,8–1,0
Агонисты ГПП-1	0,8–1,0

препаратов, не слишком резко снижающих уровень глюкозы и/или с медленным началом действия.

Очевидно, что определение гликемических целей и выбор лекарственных препаратов, используемых для их достижения, должны быть индивидуальными для каждого пациента. Данный индивидуальный подход необходим для плавного и постепенного снижения HbA_{1c} . При этом можно прогнозировать безопасность лечения, побочные эффекты, предвидеть длительность использования тех или иных сахароснижающих препаратов.

Сравнение эффективности и безопасности разных сахароснижающих препаратов, используемых для лечения СД 2 типа, остается предметом широких дискуссий. Ежегодно публикуются новые данные многоцентровых рандомизированных международных испытаний и мета-анализы законченных ранее исследований, порой достаточно противоречивых. Все это затрудняет правильный выбор практического врача лекарственной терапии для конкретного пациента.

Принимая во внимание убедительно доказанное положительное влияние нормализации гликемии в плане предотвращения развития и прогрессирования микрососудистых осложнений сахарного диабета, следует стремиться к достижению нормогликемии при проведении комплексного лечения пациентов, страдающих диабетом 2 типа, несмотря на отсутствие на сегодня убедительных данных о возможности предотвратить таким образом сердечно-сосудистые заболевания.

Производные сульфонилмочевины занимают ведущие позиции в лечении СД 2 типа. Основной сахароснижающий эффект данных препаратов связан с воздействием на β -клетки и усилением секреции инсулина, однако каждый из препаратов этой группы имеет свои особенности. При этом врач должен выбрать именно тот препарат, который будет эффективным и безопасным для того или иного больного. Поскольку основной

причиной смертности среди больных СД2 являются заболевания сердечно-сосудистой системы, наибольшее значение имеет влияние ССП на риск развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии.

Одним из представителей препаратов сульфонилмочевины является оригинальный гликлазид (Диабетон® MR, «Ле Лаборатуар Сервье»). Этот препарат имеет в качестве действующего начала гликлазид, помещенный на гидрофильный матрикс из волокон гипромеллозы. При взаимодействии с желудочно-кишечным соком гидрофильный матрикс образует гель, что приводит к постепенному высвобождению препарата в течение суток при однократном приеме перед завтраком. Препарат характеризуется сбалансированной фармакокинетикой. Его максимальная концентрация отмечается в дневное время с постепенным снижением в течение дня. Биодоступность составляет 96,7%. Период полувыведения равен 17 часам. Согласно данным экспериментальных исследований, гликлазид (Диабетон® MR, «Ле Лаборатуар Сервье») избирательно, с высоким сродством и обратимо связывается с регуляторной субъединицей КАТФ-каналов β -клеток поджелудочной железы. Полагают, что именно этим объ-

ясняется высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата, в том числе при назначении больным пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Результаты недавно проведенных широкомасштабных исследований подтверждают высокую метаболическую эффективность новой лекарственной формы гликлазида, предназначенной для приема перорально 1 раз в сутки. Так, гликлазид эффективен в виде монотерапии у большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее принимавших один или даже два пероральных сахароснижающих препарата. Эти данные полностью соответствуют результатам ранее проведенных исследований, которые свидетельствовали о том, что при терапии гликлазидом сохраняется эффективный гликемический контроль и крайне редко развивается вторичная декомпенсация. Благодаря указанным свойствам при однократном приеме всей дозы утром оригинальный гликлазид обеспечивает устойчивый сахароснижающий эффект в течение суток. Препарат может применяться при диабетической нефропатии на стадии протеинурии при скорости клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин. В клинических и экспериментальных исследованиях



Рисунок 1.

показано, что использование оригинального гликлазида приводит к восстановлению первой фазы секреции инсулина, снижению постпрандиальной гликемии и уменьшению постпрандиального запоздалого повышения уровня инсулина (рис. 1).

Нежелательные побочные эффекты всех препаратов сульфонилмочевины, основным механизмом действия которых является стимуляция β -клетки поджелудочной железы, – это развитие гипогликемий и прибавка массы тела. Однако при применении препаратов данной группы эти явления выражены в разной степени. В отличие от других производных сульфонилмочевины гликлазид восстанавливает ранний пик инсулиносекреции и предотвращает избыточный выброс инсулина во второй фазе секреции. Благодаря этому риск развития гипогликемии на фоне приема препарата минимален, кроме того, гликлазид сохраняет нейтральность в отношении массы тела. Помимо восстановления физиологического профиля секреции инсулина, гликлазид повышает чувствительность тканей к инсулину (в первую очередь, печени и скелетных мышц), что имеет важное значение для сохранения нормального уровня глюкозы в крови. Риск гипогликемий при лечении оригинальным гликлазидом является низким и составляет менее 5%.

Хорошая переносимость и безопасность данного препарата во многом объясняются высокой обратимостью связывания гликлазида с рецепторами на поверхности β -клетки. Следствием низкой обратимости связывания ПСМ с рецепторами (например, при применении глибенкламида) является пролонгация секреторной активности, что может определять высокий риск развития гипогликемии, увеличение массы тела, истощение и гибель β -клеток.

Рецептором для ПСМ является SUR-субъединица АТФ-зависимых калиевых каналов (КАТФ-каналы) β -клетки. Взаимодействие с SUR-

субъединицей приводит к закрытию КАТФ-каналов, увеличению поступления ионов Ca^{2+} внутрь клетки и как следствие – к усилению секреции инсулина путем экзоцитоза. Сахароснижающий эффект ПСМ проявляется только в том случае, когда имеется достаточное количество функционально активных β -клеток.

КАТФ-каналы также участвуют в регуляции обменных процессов в различных тканях, в т.ч. в миокарде, скелетных мышцах, гладкомышечных клетках сосудов и ЦНС. КАТФ-каналы имеют тканевую специфичность, что зависит от структуры и молекулярной массы составляющих рецептор субъединиц. КАТФ-каналы играют роль «сенсоров» при возникновении таких метаболических стрессов, как гипергликемия, гипогликемия, ишемия и гипоксия.

В стенке сосудов КАТФ-каналы участвуют в регуляции мышечного тонуса, в коронарных артериях – в вазодилатации в ответ на ишемию. КАТФ-каналы (Kir 6.2/SUR1) гипоталамуса участвуют в регуляции секреции глюкагона в ответ на гипогликемию, а также в регуляции продукции глюкозы печенью. В миокарде активация КАТФ-каналов во время ишемии способствует уменьшению повреждения сердечной мышцы. Данный феномен получил название ишемического preconditionирования или ишемической предподготовки. Физиологический смысл его состоит в том, что в условиях ишемии сердце само защищает себя от инфаркта.

В норме КАТФ-каналы кардиомиоцита закрыты. В условиях ишемии происходит их открытие, и ионы калия выходят из клетки. Увеличивается электрический потенциал мембраны, ограничивается приток ионов кальция и наступает расслабление мышц. В итоге это приводит к более экономному расходованию высокоэнергетических фосфатов кардиомиоцитами в условиях ишемии, снижает потребление кислорода. Некоторые ПСМ (глибенкламид и толбутамид) связываются с КАТФ-каналами как

β -клеток, так и кардиомиоцитов, что блокирует кардиопротективный эффект ишемической предподготовки и может приводить к усилению повреждения миокарда в условиях ишемии, увеличению площади инфаркта.

Данные о существовании разных изоформ рецепторов к сульфонилмочевине в поджелудочной железе (SUR1), миокарде (SUR2A) и сосудах (SUR2B) позволяют дифференцировать препараты сульфонилмочевины по селективности, аффинности и обратимости их связи на уровне различных тканей. Высокое сродство гликлазида к сульфаниламидным рецепторам поджелудочной железы определяет эффективное действие на секреторную функцию, в то время как высокая селективность к рецепторам поджелудочной железы обуславливает безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы. Обратимость связывания гликлазида (Диабетон® MR, «Ле Лаборатуар Сервье») с рецепторами β -клеток способствует предотвращению развития гипогликемии, вторичной резистентности к препарату, а также обеспечивает нейтральность в отношении массы тела.

При использовании специальных методик были измерены электрические потенциалы мембран калиевых каналов при воздействии разных ПСМ. Оказалось, что гликлазид обратимо взаимодействует с АТФ-зависимыми калиевыми каналами β -клеток и не связывается с рецепторами на кардиомиоцитах, поскольку не имеет в своем составе бензамидной группы. При изучении глибенкламида и меглитинида показано, что оба препарата связываются с рецепторами как β -клеток, так и кардиомиоцитов.

Таким образом, на основании сегодняшних знаний можно утверждать, что больным СД с наличием ИБС, особенно при ее осложненном течении, предпочтительнее применять ПСМ с минимальным кардиальным эффектом. Молекула оригинального гликлазида имеет уникальное строение. Наличие в ней кольцевой структуры – амино-

азобидциклооктановой группы – делает этот препарат единственным ПСМ, обладающим антиоксидантными свойствами. Это объясняет дополнительные преимущества оригинального гликлазида (рис. 2).

Исходя из современных представлений о патогенезе сосудистых осложнений, ведущая роль в их развитии отводится развитию оксидативного стресса – дисбалансу между избыточной продукцией свободных радикалов и ослаблением антиоксидантной защиты клеток. У здорового человека избыточная продукция свободных радикалов ограничивается антиоксидантной системой. При СД хроническая гипергликемия сопровождается выработкой массы свободных радикалов. С другой стороны, отмечается ослабление антиоксидантной защиты клетки вследствие разных причин, в частности мутации генов, регулирующих активность ферментов антиоксидантной защиты и гликирования белков. Главной точкой приложения оксидативного стресса является эндотелий капилляров. Окислительный стресс запускает ряд патологических механизмов, основными из которых являются эндотелиальная дисфункция, окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), нарушение процессов коагуляции. Наиболее значимым нарушением из всех многочисленных функций эндотелия является развитие дисбаланса между эндотелийзависимыми процессами вазодилатации и вазоконстрикции.

При СД наблюдается снижение продукции NO-радикала и повышение продукции супероксидного аниона. В результате этого происходят нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов, гиперкоагуляция, высвобождение различных факторов роста, что приводит к миграции и пролиферации клеток, накоплению внеклеточного матрикса. Ремоделирование стенок сосудов и изменения ЛПНП приводят к их накоплению в интимае сосудов с последующим поглощением макрофагами и об-

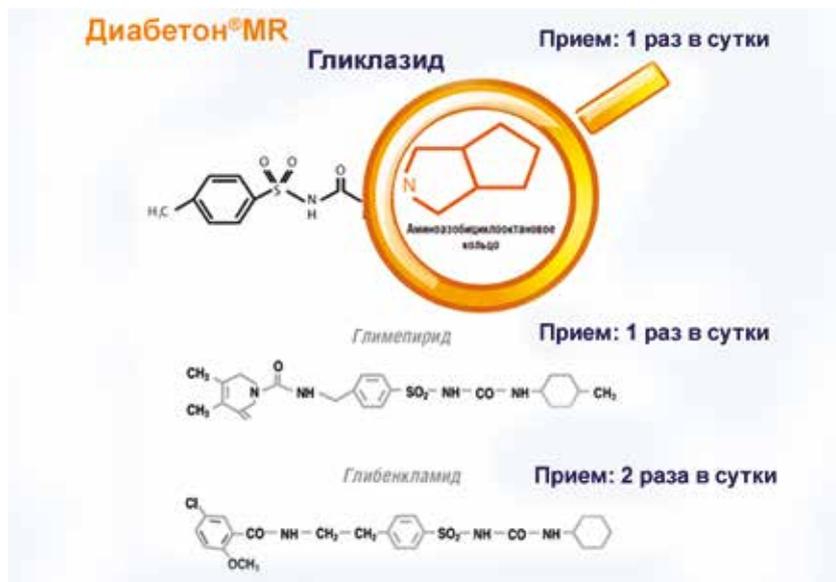


Рисунок 2.

разованием пенистых клеток. Данный процесс составляет основу атеросклеротического поражения сосудов. Таким образом, снижение выраженности оксидативного стресса у больных СД 2 типа способно уменьшать прогрессирование атеросклероза, диабетической ретинопатии, нефропатии, т.е. макро- и микрососудистых осложнений СД.

Установлено также, что оригинальный гликлазид (Диабетон® MR, «Ле Лаборатуар Сервье») обладает самостоятельным, не зависящим от степени гликемического контроля свойством – способностью ослаблять оксидативный стресс, что приводит к восстановлению функции эндотелия, нормализации свертывающей системы крови и позитивно влияет на ключевые этапы атерогенеза.

Антиоксидантные свойства гликлазида подтверждены во многих исследованиях. Показано, что в терапевтических концентрациях этот ПСМ повышает устойчивость ЛПНП к перекисному окислению, удлиняя время до начала их окислительных изменений. Другие ПСМ – глимепирид, глипизид, глибенкламид, толбутамид – не оказывали влияния на этот показатель.

На фоне приема гликлазида наблюдалось восстановление эндотелийзависимой релаксации мелких

сосудов человека. Эффект был связан с усилением продукции вазодилатора NO и не отмечался при приеме глибенкламида.

Результаты ряда исследований доказывают влияние гликлазида на показатели атерогенеза: перекисное окисление липидов, уровни цитокинов плазмы, адгезию моноцитов к эндотелию. До назначения гликлазида больные получали глибенкламид, на фоне применения которого компенсации достигнуто не было. Лечение гликлазидом в течение 3 месяцев привело к восстановлению нормальных показателей перекисного окисления липидов и адгезии моноцитов к эндотелию, а также к подавлению продукции фактора некроза опухолей, обладающего проатерогенным действием.

Гликлазид (Диабетон® MR, «Ле Лаборатуар Сервье») обладает уникальными, не связанными с нормализацией гликемии, гемовазкулярными свойствами, влияет на процессы атерогенеза, тромбообразования и эндотелиальную дисфункцию, которую образно называют «хореографом» диабетической ангиопатии. Способность препарата снижать негативное влияние оксидативного стресса при СД 2 типа также обуславливает его защитные свойства, уменьшая прогрессирование ангиопатии. Таким образом, оригинальный гликлазид,

обеспечивая длительный контроль гликемии в сочетании с гемовазкулярными свойствами улучшает прогноз сосудистых осложнений, что было убедительно доказано в ADVANCE и затем подтверждено в исследовании ADVANCE-ON.

Активно обсуждается вопрос о том, что длительное применение ПСМ может приводить к дисфункции и апоптозу β -клеток, тем самым ускоряя развитие потребности в инсулине. Известно, что глибенкламид снижает массу функционирующих β -клеток. Прогрессирующая недостаточность β -клеток лежит в основе естественного течения СД 2 типа. Уже в дебюте заболевания функция β -клеток снижена на 50%. Примерно в той же степени снижена и их масса. Эти процессы во многом обусловлены генетическими механизмами, а также воздействием таких вторичных факторов, как глюкозо- и липотоксичность. Отмечено, что стойкое воздействие повышенных уровней глюкозы на β -клетки вызывает их апоптоз. Немаловажную роль при этом играет оксидативный стресс, который проявляется чрезмерной выработкой активных форм кислорода (АФК). Предполагается, что стойкое воздействие высоких концентраций глюкозы и АФК на β -клетки вызывает дефицит факторов транскрипции, необходимых для поддержания нормального уровня активности промотора гена инсулина, и приводит к уменьшению секреции инсулина. Наряду с этим отмечено, что увеличение поступления ионов Ca^{2+} в β -клетки вследствие применения ПСМ является одной из причин их гибели. В частности, стойкое увеличение поступления ионов Ca^{2+} в β -клетки, вызванное глибенкламидом или толбутамидом, вызывает их апоптоз.

Антиоксидантные свойства препарата, отсутствие влияния на процессы апоптоза обеспечивают его щадящее действие на β -клетки, способствуют сохранению их функции, что также является неоспоримым преимуществом гликлазида.

Патогенез СД 2 типа остается

предметом исследований и споров в отношении роли инсулинорезистентности и чувствительности к инсулину в его развитии. Наличие гиперинсулинемии при СД 2 типа часто рассматривается как доказательство инсулинорезистентности, но в то же время могут быть и другие объяснения данному явлению, а именно как артефакты методов исследования, когда ошибочно определяются суммарные концентрации циркулирующих в крови проинсулина и его промежуточных метаболитов, которые так же, как инсулин, могут быть повышены при СД 2 типа. У пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа имеет место гипоинсулинемическое состояние. Одно из исследований отражает инсулинопенический ответ при пероральном приеме глюкозы как у пациентов с ожирением, так и без избыточной массы тела.

Более обоснованной является точка зрения, что наличие инсулинорезистентности (сниженная чувствительность к инсулину) не является достаточным условием для развития СД 2 типа. Этот факт нашел подтверждение в ряде исследований, где не было выявлено СД у пациентов с избыточной массой тела и сопутствующей инсулинорезистентностью. В то же время уменьшение массы тела у больных СД может сопровождаться полным восстановлением чувствительности к инсулину без абсолютного восстановления секреторной функции β -клеток. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что нарушение секреции инсулина является наиболее важным фактором развития СД 2 типа. Нарушения секреции β -клетками при СД 2 типа имеют качественный и количественный характер. Обзор данных, имеющихся на сегодняшний день, позволяет констатировать, что СД 2 типа возникает у лиц с генетически детерминированным нарушением секреторной функции β -клеток, которые не могут справиться с нарушенной чувствительностью к инсулину. По мере прогрессирования заболевания

наблюдается снижение секреторной функции β -клеток, в то время как чувствительность к инсулину остается неизменной, как показано в UKPDS. Принимая во внимание патогенетические особенности развития СД 2 типа, лечение должно проводиться с применением в первую очередь препаратов, стимулирующих секрецию инсулина. Это, возможно, и объясняет высокоэффективный длительный контроль препаратами, воздействующими на функцию β -клеток, по сравнению с теми препаратами, которые лишь повышают чувствительность к инсулину.

Клинический опыт применения оригинального гликлазида свидетельствует о низкой частоте развития гипогликемических осложнений даже среди пациентов пожилого возраста и больных с нарушениями функции почек. Длительное лечение препаратом не сопровождалось увеличением массы тела пациентов, в том числе лиц с ожирением. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что использование гликлазида безопасно для пациентов любого возраста и при наличии любых сосудистых осложнений, что делает обоснованным его назначение как в дебюте заболевания, так и на любом этапе интенсификации сахароснижающей терапии.

Влияние оригинального гликлазида на риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД было оценено в исследовании ADVANCE.

Стратегия лечения в группе интенсивного контроля гликемии, основанная на применении оригинального гликлазида, привела к достоверному снижению:

- частоты основных микро- и макрососудистых осложнений на 10% ($p=0,013$);
- частоты микрососудистых осложнений на 14% ($p=0,01$);
- уровня микроальбуминурии на 9% ($p=0,018$);
- уровня макроальбуминурии на 30% ($p<0,001$);
- частоты развития новых слу-

чаев нефропатии и ее прогрессирования на 21% ($p=0,006$).

У 52% пациентов с АГ и СД2 произошло восстановление функции почек до нормы.

В исследовании ADVANCE эффект замедления прогрессирования нефропатии был обнаружен у пациентов как с высоким, так и с низким уровнем систолического артериального давления. Кроме того, в группе интенсивного контроля при применении оригинального гликлазида впервые были продемонстрированы регресс альбуминурии и даже ее нормализация.

Важно отметить, что применение оригинального гликлазида позволило безопасно достичь целевого уровня HbA_{1c} у большинства пациентов независимо от различных факторов, включая возраст, длительность заболевания, предшествующую сахароснижающую терапию, исходный уровень HbA_{1c} и индекс массы тела. Полученные результаты доказывают клиническую и прогностическую эффективность препарата.

Также в рамках исследования ADVANCE продемонстрировано, что уменьшение уровня HbA_{1c} на 1% приводит к снижению риска микро-и макрососудистых осложнений на 26 и 22% соответственно, уменьшению сердечно-сосудистой смертности на 25%, а общей смертности – на 22%. Следовательно, интенсивная стратегия лечения имеет определяющее значение для снижения риска развития сосудистых осложнений.

В исследовании ADVANCE использовалась последовательная стратегия назначения и титрования оригинального гликлазида, которая, как указывалось выше, обеспечила достижение целевой компенсации у 70% пациентов, при этом для лечения подавляющего количества пациентов целесообразно назначение гликлазида в дозе 120 мг/сут.

Опираясь на результаты исследования ADVANCE, для оригинального гликлазида зарегистрировано в России и Украине новое

показание к применению препарата, согласно которому препарат рекомендуется в качестве средства профилактики осложнений СД, для снижения риска микро- (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт) осложнений у пациентов с СД 2 типа путем интенсивного контроля гликемии (инструкция по применению).

В настоящее время применяется современная форма гликлазида – делимая таблетка, содержащая 60 мг препарата. Увеличение дозы позволяет уменьшать количество принимаемых таблеток, что несомненно более удобно для пациента и повышает его приверженность лечению. Максимальная терапевтическая доза оригинального гликлазида – 120 мг, что составляет всего 2 таблетки. Важно подчеркнуть уникальность структуры таблетки оригинального гликлазида 60 мг. Она содержит микрогранулы гликлазида, заключенные в сетчатую структуру, что отличает оригинальный гликлазид от генерических препаратов. Таблетка делимая. Зона разлома таблетки прочна и защищена от растворения. Это позволяет разламывать таблетку, не нарушая фармакокинетику препарата и использовать разные дозы препарата.

Прежде чем начинать выбор сахароснижающей терапии у больных с сахарным диабетом, необходимо вспомнить о двух основных патогенетических дефектах, приводящих к развитию клинически выраженного диабета, и в конечном итоге, влияющих на тактику дальнейшего лечения пациента.

СД 2 типа характеризуется двумя основными патогенетическими дефектами: снижением чувствительности к инсулину (или инсулинорезистентностью) и неадекватной секрецией инсулина для преодоления барьера инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность зачастую предшествует развитию СД в течение многих лет и является генетически обусловленной, хотя и усугубляется такими внешними факторами, как

ожирение, снижение физической активности, беременность и избыток контринсулярных гормонов. Изначально существующая инсулинорезистентность компенсируется за счет гиперинсулинемии, что поддерживает нормальную толерантность к углеводам. Нарушение толерантности к углеводам наблюдается при возрастании инсулинорезистентности или снижении компенсаторных возможностей инсулиновой секреции либо при прогрессировании обоих дефектов. По современным представлениям, СД 2 типа манифестирует в ситуации, когда секреторные возможности β -клеток оказываются несостоятельными для преодоления барьера инсулинорезистентности. Основная роль в этой несостоятельности инсулярного аппарата отводится генетическим нарушениям, однако немаловажную роль в снижении секреторных резервов инсулярного аппарата играет так называемый «феномен глюкозотоксичности», за счет которого развивается апоптоз и гибель β -клеток. По статистическим данным, к моменту манифестации заболевания у пациентов функционируют только 50% от изначального количества β -клеток, что подтверждает теорию постепенного прогрессирования нарушений углеводного обмена: от нормогликемии в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии до манифестации СД через последовательные стадии нарушения гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе (рис. 3).

Исходя из вышеизложенного, напрашивается вполне логичный вывод о том, что основным стратегическим направлением в лечении СД 2 типа должно быть воздействие на инсулинорезистентность как главное патогенетическое звено в развитии заболевания. Снижая инсулинорезистентность, мы уменьшаем нагрузку на инсулярный аппарат, сохраняя тем самым его секреторные возможности и снимая негативное влияние гиперинсулинемии на повышение аппетита, прибавку веса, состоя-



Рисунок 3.



Рисунок 4.

ние сердечно-сосудистой системы. Наиболее простой способ повышения чувствительности к инсулину – снижение веса за счет изменения образа жизни и характера питания, что, к сожалению, позволяет достичь целевого уровня гликемии менее чем у 30% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. В таких ситуациях необходимы средства, воздействующие на ос-

новное патогенетическое звено синдрома, – инсулинорезистентность.

Доступным и эффективным средством является метформин, основной механизм действия которого заключается в снижении инсулинорезистентности за счет повышения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях. Сахаро-

снижающий эффект метформина является не столько гипогликемическим, сколько антигипергликемическим, т.к. приводит к снижению печеночной продукции глюкозы и уровня гликемии натощак. С повышением чувствительности периферических тканей к инсулину связывают и снижение потребности в инсулине и улучшение функциональных возможностей β-клеток в связи со снижением глюкозотоксичности. Кроме того, как показывают недавние исследования, метформин может способствовать повышению уровня глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1), стимулирующего, как известно, секрецию инсулина за счет улучшения абсорбции глюкозы в более дистальных отделах тонкого кишечника, где в основном и локализованы L-клетки, секретирующие ГПП-1.

В случае непереносимости метформина или наличии противопоказаний последний алгоритм IDF 2011 г. предлагает как альтернативный вариант для пациентов, не имеющих избыточного веса, применение препаратов сульфонилмочевины в качестве первой линии лечения, исходя из предположения, что основным патогенетическим дефектом в развитии СД 2 типа без ожирения является неадекватная секреция инсулина (рис. 4). Данный вариант начала медикаментозного лечения обосновывается не только необходимостью патогенетического подхода к терапии, но и достаточной доказательной базой эффективности и безопасности применения ПСМ, а также относительной дешевизной и доступностью такого альтернативного варианта лечения.

Вторая линия терапии

Вместе с тем, даже максимальные дозы метформина далеко не всегда позволяют добиться целевого уровня гликемии и снижения уровня HbA_{1c} < 7,0% в течение первых 2–3 мес. лечения, как рекомендуют авторы последнего алгоритма IDF (2011 г.). При сохранении упорной гипергликемии следует решить вопрос о быстром добавлении дру-

гих сахароснижающих препаратов. Четкого консенсуса в отношении второго препарата, добавляемого к метформину, пока не существует, и выбор делается между ПСМ и ингибиторами ДПП-4 или ТЗД и блокаторами α -глюкозидазы в качестве альтернативы. При выборе препарата необходимо ориентироваться на эффективность препарата и его сахароснижающий эффект, делая выбор в пользу наиболее активных препаратов.

Третья линия терапии

Если модификация образа жизни, метформин и второй препарат не привели к достижению целевых параметров контроля углеводного обмена, следующий этап заключается в начале или интенсификации инсулинотерапии. Если уровень A_{1c} близок к целевому ($<8,0\%$), можно добавить третий пероральный сахароснижающий препарат в качестве альтернативного варианта. В качестве дополнительного сахароснижающего средства алгоритм IDF 2011 г. предлагает либо блокаторы α -глюкозидазы или ингибиторы ДПП-4, или ТЗД, либо, в качестве альтернативного варианта – агонисты ГПП-1 (эксенатид, лираглутид), когда одна из основных целей лечения – снижение веса, а уровень $HbA_{1c} < 8,0\%$. Тем не менее, такой подход более дорогостоящий и не всегда оказывается эффективным по сравнению с переходом на инсулинотерапию или ее интенсификацию.

Четвертая линия терапии

Интенсивная инсулинотерапия обычно заключается во введении дополнительных инъекций инсулина короткого или ультракороткого действия перед отдельными приемами пищи для уменьшения постпрандиальных колебаний гликемии. При переходе на интенсивную инсулинотерапию с инъекциями инсулина короткого или быстрого действия следует отменить препараты, усиливающие секрецию инсулина (препараты сульфонилмочевины или глиниды), поскольку они обладают синергичным с вводимым инсули-

ном действием и риск гипогликемических состояний резко возрастает.

Многие крупные клинические исследования продемонстрировали уменьшение риска микрососудистых осложнений при снижении уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом. Однако остается неясным, насколько жесткой должна быть сахароснижающая терапия для соблюдения сердечно-сосудистой безопасности, и может ли антидиабетическая терапия снизить риск макрососудистых осложнений диабета.

Учитывая высокий риск развития у больных СД 2 типа кардиоваскулярной патологии и высокую смертность от сердечно-сосудистых осложнений, одним из критериев выбора сахароснижающей терапии является ее кардиоваскулярная безопасность.

К настоящему времени мы располагаем закончившимся совсем недавно крупным исследованием SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом, принимающих саксаглиптин), оценившим кардиоваскулярную безопасность ингибитора ДПП-4 саксаглиптина.

Исследователи ставили себе целью определить, не приводит ли добавление саксаглиптина к сахароснижающей терапии к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также рисков нефатального инфаркта миокарда и ишемического инсульта, по сравнению с плацебо; в том случае, если риски этих событий не увеличиваются – определить, не снижаются ли эти риски по сравнению с плацебо.

Исследование продолжалось с мая 2010 г. по декабрь 2012 г.; это самое крупное исследование подобного рода, касающееся относительно нового класса антидиабетических препаратов (ингибиторы ДПП-4). Эффективность и безопасность саксаглиптина изучалась на большой когорте пациентов с широким диапазоном уровня HbA_{1c} в

начале исследования (от 6 до 12%), длительным стажем диабета и высоким риском сердечно-сосудистых событий, причем эти пациенты принимали сахароснижающие препараты различных классов (за исключением инкретиновой терапии), в том числе в комбинации.

Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составил 7,3% в группе саксаглиптина и 7,2% в группе плацебо; риск всех нефатальных сердечно-сосудистых событий – 12,8% в группе саксаглиптина и 12,4% – в группе плацебо. При раздельном анализе для каждой конечной точки значимой разницы с плацебо также не выявлено, за исключением процента госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, риск которой был значимо выше в группе саксаглиптина (3,5% за два года) по сравнению с плацебо (2,8% за 2 года, $p=0,007$).

Различий в общей смертности между двумя группами не выявлено, в т.ч. в подгруппе пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности. В этой подгруппе риск госпитализации тесно коррелировал с повышением уровня предсердного натрийуретического пептида, а также с наличием диагностированной сердечной недостаточности на момент начала исследования. При обсуждении результатов сделан вывод о том, что пациентам с диагнозом хронической сердечной недостаточности не следует добавлять ингибиторы ДПП-4 к сахароснижающей терапии.

В завершении хотелось бы подчеркнуть, что выбор медикаментозной терапии – сложная комплексная задача. При выборе тактики лечения СД 2 типа врачу следует опираться как на национальные и международные клинические рекомендации, и результаты исследований, так и на собственный клинический опыт, обязательно учитывая при этом индивидуальные особенности пациента. ■

Список литературы находится в редакции

Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания



Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т., Середенина Е.М.,
Рябцева О.Ю., Свирида О.Н., Иртуганов Н.Щ.
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Минздрава России, г. Москва

Уже в 60-х годах прошлого века патологоанатомы находили большую распространенность тяжелого коронарного атеросклероза среди больных с гипотиреозом по сравнению с пациентами без тиреоидной дисфункции [1, 2]. Первичный гипотиреоз (состояние, обусловленное недостаточностью функции щитовидной железы) разделяют на манифестный, субклинический и осложненный.

При манифестном гипотиреозе в сыворотке крови повышено содержание тиреотропного гормона (ТТГ) и снижено содержание свободного тироксина (св.Т₄). Для субклинического гипотиреоза характерно повышение в сыворотке крови концентрации ТТГ и нормальное содержание св.Т₄. Осложненный гипотиреоз сопровождается кретинизмом, вторичной аденомой гипофиза, тяжелой сердечной недостаточностью, выпотом в серозные полости. К настоящему времени проведено достаточно много исследований, посвященных механизмам влияния сниженной функции щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему. Показано, что гипотиреоз уже на ранней (субклинической) стадии оказывает серьезное влияние на формирование и развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты крупных исследований демонстрируют, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышением риска развития ИБС, инфаркта миокарда, ХСН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста

Таблица 1. Нормальные значения тиреоидных гормонов

Показатель	Норма*
ТТГ	0,4–4,0 мЕд/л
Свободный Т ₄	10–23 нмоль/л
Свободный Т ₃	5,4–12,3 нмоль/л
* – варьирует в разных лабораториях	

и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Логично предположить, что устранение гипотиреоза на субклинической стадии заболевания, особенно у больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, необходимо и вполне оправданно. Однако именно по поводу назначения заместительной терапии пациентов до настоящего времени есть разногласия ученых, особенно если уровень ТТГ у пациентов повышен <10 мЕд/л (табл. 1).

Между тем, распространенность гипотиреоза, по данным разных авторов, в среднем составляет 2–6%, а у женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза может достигать даже более 20%.

Субклинический гипотиреоз встречается чаще манифестного: у 7–10% женщин и 2–3% мужчин [4–7].

Механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему

К настоящему времени изучено, что на сердечно-сосудистую систему тиреоидные гормоны оказывают влияние посредством ядерных и неядерных механизмов [8]. Тиреоидные гормоны (трийодтиронин, или Т₃, и тетраiodтиронин, или тироксин, Т₄) имеют рецепторы внутри клеток, в ядрах. Т₃ называют истинным гормоном, а Т₄ – прогормоном. Более половины Т₄ разрушается с образованием Т₃, который к тому же в 3–4 раза

активнее и обладает в 10 раз большим сродством к ядерным рецепторам. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию многих генов в кардиомиоцитах, кодирующих структурные и регуляторные белки. Так, T_3 влияет на экспрессию генов тяжелых цепей миозина, увеличивая синтез обладающих большей АТФ-азной активностью α -цепей и снижая синтез β -цепей [9]. T_3 также активирует транскрипцию гена, кодирующего Ca^{2+} -АТФ-азу саркоплазматического ретикулума, влияя таким образом на сокращение и расслабление миокарда [10]. Тиреоидные гормоны уменьшают экспрессию молекул фосфоламбана (белка, подавляющего активность Ca^{2+} -АТФ-азы) [11]. T_3 регулирует β_1 -адренергические рецепторы, K/Na АТФ-азу, K -зависимые каналы, образование натрийуретических пептидов [8, 12]. Кроме того, T_3 модулирует экспрессию ангиотензиновых рецепторов в гладкомышечных клетках [13].

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов на кардиомиоциты и периферическое сосудистое сопротивление не предполагают связывания с ядерными рецепторами [14]. Эти эффекты развиваются довольно быстро и обусловлены влиянием на транспорт ионов кальция, натрия и калия через клеточную мембрану, а также транспорт глюкозы, функции митохондрий и различные внутриклеточные сигнальные пути [12, 14]. Тиреоидные гормоны участвуют в процессах ангиогенеза в сердце взрослого человека, стимулируя рост артериол в сердце [15, 16] (при этом задействованы как геномные, так и негеномные механизмы) [17]. В тиреоидиндуцированный ангиогенез вовлечены сосудистый эндотелиальный фактор роста и фактор роста фибробластов [18].

Гемодинамические эффекты T_3 изучены довольно подробно. T_3 снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, что вызывает рефлекторный положительный хронотропный и

инотропный эффекты. В результате прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки и повышения синтеза оксида азота эндотелиальными клетками происходит снижение среднего артериального и диастолического давления (после нагрузки на левый желудочек). Это, в свою очередь, приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, увеличению реабсорбции натрия и воды в почках и повышению объема циркулирующей крови и уровня преднагрузки на левый желудочек [19]. Таким образом, T_3 , за счет значимого снижения периферического сосудистого сопротивления (до 50% от исходного уровня), с одной стороны, и увеличения венозного возврата к сердцу, с другой, – повышает сердечный выброс. При гипотиреозе сердечный выброс может быть снижен на 30–40%. Для гипотиреоза характерно существенное повышение сосудистого сопротивления (до 30% от нормального уровня), что приводит к повышению диастолического артериального давления.

Влияние тиреоидных гормонов на деятельность сердечно-сосудистой системы трудно переоценить, и их недостаток не может не отражаться на сердечно-сосудистой заболеваемости. Высокий уровень ТТГ (>10 мМЕ/мл) по праву можно причислить к факторам риска ИБС, инфаркта миокарда, ХСН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Рассмотрим вклад гипотиреоза в формирование самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Атеросклероз, ИБС и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

Изучение причин большей распространенности коронарного атеросклероза у больных гипотиреозом по сравнению с пациентами с эутиреозом привело к целому ряду исследований, посвященных влиянию тиреоидных гормонов на синтез липидов.

К настоящему времени выяснено, что тиреоидные гормоны индуцируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазу, участвуя тем самым в процессе первого этапа синтеза холестерина. Также трийодтиронин регулирует работу рецепторов ЛПНП, контролируя активность ответственных за них генов [20], и защищает ЛПНП от окисления [21]. Важно и то, что тиреоидные гормоны стимулируют преобразование холестерина в желчные кислоты. Установлено, что T_3 регулирует активность холестерин-7 α -гидроксилазы – ключевого фермента в синтезе желчных кислот, что в условиях гипотиреоза замедляет распад холестерина в печени и способствует повышению его уровня в крови [22, 23].

Salter A. и соавт. было показано, что тиреоидные гормоны увеличивают захват ЛПНП гепатоцитами [24]. Для гипотиреоза свойственно снижение плотности рецепторов ЛПНП на гепатоцитах [25, 26]. Выяснено также, что уже на стадии субклинического гипотиреоза обнаруживаются более высокие по сравнению с контролем концентрации липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), известной как маркер ИБС [27], и снижение активности HDL Lp-PLA2 [28], которая ассоциируется с антиатерогенным эффектом ЛПНП [29].

Таким образом, **недостаток тиреоидных гормонов приводит к гиперхолестеринемии**, и она является характерным симптомом гипотиреоза; при этом, чем выше уровень ТТГ, тем выше содержание холестерина [30]. Кроме того, трийодтиронин осуществляет апергуляцию аполипопротеина А, играющего главную роль в контроле уровня триглицеридов [31].

Связь между субклиническим гипотиреозом и дислипидемией подтверждена в многочисленных исследованиях, при этом она становится наиболее очевидной при уровне ТТГ более 10 мЕд/л [32]. Практически у всех больных с

гипотиреозом, в т.ч. и субклиническим, встречаются нарушения липидного обмена: повышенный уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [33, 34]. Результаты норвежского популяционного исследования **HUNT** демонстрируют, что у лиц без заболеваний щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета связь между уровнем ТТГ и липидами крови обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ: чем выше содержание ТТГ, тем выше уровень холестерина [34].

Дислипидемия при субклиническом гипотиреозе носит атерогенный характер. В вышеописанном исследовании **HUNT** обнаружена положительная связь между уровнем ТТГ в пределах референсных значений и риском смерти от ИБС у женщин без заболеваний щитовидной железы [35]. В крупных исследованиях было показано, что дислипидемия, связанная с гипотиреозом, повышает риск развития атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда [36]. В ходе мета-анализа исследований, проведенных с 1950 г. по май 2010 г. с участием 55 287 больных субклиническим гипотиреозом из США, Европы, Австралии, Бразилии и Японии, было продемонстрировано повышение у них относительного риска развития ИБС и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. При этом авторами делается акцент на том, что такие выводы справедливы в большей степени для пациентов с высоким уровнем ТТГ – 10 mIU/L и более. Общая смертность у больных субклиническим гипотиреозом по результатам этого мета-анализа не возрастает [37].

Вероятно, гиперлипидемия, свойственная гипотиреозу даже на начальных стадиях заболева-

ния, является не единственным фактором, способствующим развитию ИБС. Исследователями изучаются различные взаимосвязи гипотиреоза с известными факторами риска ИБС и сердечно-сосудистой смертности, в т.ч. с сахарным диабетом. Как было показано зарубежными учеными, субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышением уровня инсулинорезистентности, которая объясняется нарушением транспорта инсулина, а также кальций-индуцированной резистентностью [38, 39].

В последние годы огромное значение уделяется изучению ранних предикторов эндотелиальной дисфункции – С-реактивного белка и гомоцистеина, поскольку показано влияние повышенного содержания этих показателей на увеличение сердечно-сосудистого риска [40, 41]. Имеется ряд работ, посвященных влиянию гипотиреозидного статуса на содержание СРБ и гомоцистеина. С. Jublanc и соавт. выявлена отрицательная корреляция между уровнями св.Т₄ и высокочувствительного С-реактивного белка [42], а по данным М. Christ-Crain и соавт., у больных с субклиническим гипотиреозом наблюдаются более высокие концентрации этого белка, при этом выявлена зависимость концентрации гомоцистеина от уровня св.Т₄. Однако заместительная терапия левотироксином в этой работе не повлияла на уровень СРБ и гомоцистеина [43]. Корреляция между уровнями ТТГ, СРБ и гомоцистеина наблюдалась в работе А. Gursoy и соавт. [44]. Однако справедливости ради стоит отметить, что встречаются и такие работы, где не выявлено повышения уровней СРБ и гомоцистеина у больных субклиническим гипотиреозом по сравнению с больными без тиреоидной патологии [45].

Кроме описанных выше взаимосвязей, гипотиреоз сопровождается гиперкоагуляцией и снижением фибринолитической активности плазмы [46, 47], что

также может способствовать прогрессированию ИБС.

Артериальная гипертензия и функциональное состояние сосудов

Почти у 30% больных гипотиреозом повышено диастолическое артериальное давление. Диастолическая артериальная гипертензия при гипотиреозе встречается в 3 раза чаще, чем у лиц без заболеваний щитовидной железы [8]. Показано, что у больных с гипотиреозом артериальная гипертензия протекает в условиях низкого содержания ренина в сыворотке и носит натрий-зависимый характер [48, 49]. Ассоциация субклинического гипотиреоза и артериальной гипертензии показана в целом ряде исследований [50, 51]. Стоит отметить, что в литературе описаны исследования, в которых не было обнаружено связи между наличием у пациентов субклинического гипотиреоза и АГ [52]. Тем не менее, в проведенном в 2010 г. китайскими исследователями мета-анализе 7 перекрестных исследований, посвященных изучению влияния субклинического гипотиреоза на артериальное давление, было продемонстрировано, что он ассоциируется с повышенным уровнем как САД, так и ДАД [53]. В двух норвежских исследованиях Tromso и HUNT выявлено, что повышение уровня ТТГ даже в пределах нормальных значений ассоциируется с увеличением артериального давления [54, 55].

Развитие артериальной гипертензии при гипотиреозе связывают прежде всего с эндотелиальной дисфункцией и нарушением расслабления гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к росту периферического сопротивления сосудов [56].

В ряде работ описано утолщение комплекса интима-медия у страдающих СГ лиц по сравнению со здоровыми участниками исследования [57, 58]. Авторы недавнего мета-анализа 8 исследований (2013 г.), посвященных оценке связи утолщения комплекса

интима-медия с субклиническим гипотиреозом, пришли к выводу о наличии ассоциации субклинического гипотиреоза с увеличением ТИМ в сонных артериях, что может быть связано с повышением уровня ТТГ, дислипидемией и гипертензией. Отмечено, что выводы в большей мере справедливы для лиц с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л, т.к. при меньших значениях ТТГ наблюдается значительная гетерогенность результатов [59]. Увеличение ТИМ может, в свою очередь, приводить к повышению ее жесткости, которое обнаруживается уже на стадии СГ и проявляется увеличением как скорости пульсовой волны [60], так и индекса прироста давления в аорте [61, 62].

Характерное для гипотиреоза повышение периферического сосудистого сопротивления также оказывает свое негативное влияние на артериальную жесткость. В ряде работ было показано улучшение характеристик сосудистой ригидности при назначении ГЗТ пациентам с субклиническим гипотиреозом без сердечно-сосудистых заболеваний [61, 63], что свидетельствует об обратимости этого патологического процесса при нормализации тиреоидного статуса.

Целым рядом исследователей было показано, что при гипотиреозе имеется нарушение эндотелиальной функции. Причем в исследовании J. Lekakis и соавт. было показано, что эндотелиальная дисфункция обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ и ухудшается по мере возрастания уровня ТТГ [64]. Состояние эндотелия при гипотиреозе, в т.ч. субклиническом, улучшается при назначении заместительной терапии левотироксином и связано с нормализацией образования NO-синтазы. Так, в работе S. Taddei и соавт. при изучении влияния ГЗТ на состояние эндотелия у больных субклиническим гипотиреозом без сердечно-сосудистой патологии было показано, что улуч-

шение его свойств объясняется именно восстановлением выработки NO-синтазы [65].

Хроническая сердечная недостаточность

Около 30% всех больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют низкий уровень T_3 [66, 67]. Важно, что у больных с ХСН низкий уровень T_3 является предиктором смертельного исхода от любых причин и по причине сердечно-сосудистых заболеваний [68]. Показано, что чем ниже уровень T_3 в сыворотке больного с хронической сердечной недостаточностью, тем выше функциональный класс заболевания [66]. Синдром низкого T_3 связан, с одной стороны, с уменьшением активности 1,5'-дейодиназы и, как следствие, уменьшением превращения T_4 в T_3 , и, с другой стороны, с увеличением активности 3,5'-дейодиназы, которая превращает T_4 в неактивный правовращающий T_3 - rT_3 (реверсированный T_3) [69]. Однако описанный синдром предполагает нормальное содержание T_4 и ТТГ и не имеет отношения к гипотиреозу, о котором идет речь в данной статье.

Гипотиреоз, в т.ч. субклинический, ассоциируется с повышением риска развития ХСН. Согласно данным исследования *Cardiovascular Health Study*, высокий уровень ТТГ можно рассматривать в качестве фактора риска развития сердечной недостаточности. В рамках этого исследования изучалась частота развития сердечно-сосудистых осложнений у более чем 3 тыс. больных старше 65 лет с субклиническим гипотиреозом, но без сердечной недостаточности [70]. Через 12 лет наблюдения сердечная недостаточность развилась у 736 участников исследования, при этом значительно чаще она встречалась у больных с исходно высоким уровнем ТТГ (≥ 10 МЕ/л) по сравнению с лицами с нормальным или незначительно повышенным уровнем ТТГ (соответ-

ственно 4,2% и 2,3% в год; $p=0,01$). Больные с ТТГ ≥ 10 МЕ/л исходно характеризовались более высокой скоростью раннего трансмитрального кровотока (80 см/с и 72 см/с соответственно; $p=0,002$). Спустя 5 лет в подгруппе лиц с высоким уровнем ТТГ отмечалось увеличение массы миокарда левого желудочка. Важно отметить, что в случае менее выраженного повышения уровня ТТГ (от 4,5 до 9,9 МЕ/л) риск развития сердечной недостаточности был таким же, как у лиц с нормальным содержанием ТТГ.

Для оценки прогностической значимости уровня ТТГ в условиях сердечной недостаточности M. Lacoviello и соавт. обследовали 338 больных с ХСН и субклиническим гипотиреозом. В исследовании было показано, что даже небольшое повышение содержания ТТГ в сыворотке крови больных ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН [71].

Особого внимания клиницистов заслуживает тот факт, что тиреоидные гормоны вмешиваются в синтез маркера наличия и тяжести течения ХСН – Ntpro-BNP [72, 73]. Так, для гипотиреоза характерно снижение уровня Ntpro-BNP, а для гипертиреоза – повышение концентрации Ntpro-BNP в сыворотке крови больных [74–76]. Терапия левотироксином сопровождается повышением содержания Ntpro-BNP у больных ХСН [76, 77], поэтому оценивать уровень Ntpro-BNP целесообразно в состоянии эутиреоза [78].

Качество жизни у больных субклиническим гипотиреозом

Головной мозг очень чувствителен к недостатку тиреоидных гормонов. Почти у 50% больных субклиническим гипотиреозом наблюдаются психологические нарушения, иногда достигающие выраженной депрессии [79, 80]. В одном из исследований было показано, что в половине случаев у больных с рефрактерной депрес-

сией встречался субклинический гипотиреоз [81]. К настоящему времени не изучены механизмы влияния тиреоидных гормонов на психологический статус. Многие авторы считают, что субклинический гипотиреоз не столько является самостоятельной причиной развития депрессии, сколько способен снижать порог развития депрессивных состояний.

Последние годы исследователи уделяют большое внимание показателям качества жизни при различных нарушениях в работе щитовидной железы (ЩЖ) [82]. Так, в работе S. Gulseren и соавт. было показано, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом наряду с больными с манифестным гипо- и гипертиреозом наблюдалось существенное снижение показателей, оценивающих качество жизни. При этом достижение больными эутиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином сопровождалось улучшением не только качества жизни, но уменьшением количества баллов в вопросниках по тревоге и депрессии [83]. Однако при проведении мета-анализа исследований, направленных на изучение необходимости и целесообразности заместительной терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе, не было показано улучшения качества жизни у таких больных при нормализации у них тиреоидного статуса [84].

Скрининг тиреоидных гормонов и необходимость терапии субклинического гипотиреоза

Вопросы целесообразности скринингового определения содержания гормонов ЩЖ, нормальных значений ТТГ и необходимости лечения субклинического гипотиреоза в настоящее время являются предметом оживленных дискуссий. Американская тиреидологическая ассоциация рекомендует скрининг ТТГ лицам старше 35 лет с интервалом в 5 лет [85]. Необходимость лечения манифест-

ного гипотиреоза левотироксином ни у кого не вызывает сомнений. Целесообразность заместительной терапии левотироксином у пациентов с субклиническим гипотиреозом не столь очевидна. При небольшом повышении уровня ТТГ (4,5–10 мIU/L) мнения экспертов о необходимости и безопасности заместительной терапии левотироксином расходятся, особенно это касается пациентов с сочетанием субклинического гипотиреоза и сердечно-сосудистых заболеваний. «Некоторые считают необходимым лечение при наличии факторов риска, другие так не считают», – пишет исследователь в этой области M.D. Ringel [86]. В Клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых указано, что заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (ТТГ >10 мЕд/л) и двукратном выявлении уровня ТТГ 5–10 мЕд/л. При этом уточняется, что пациентам старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином назначается при хорошей переносимости препарата и отсутствии декомпенсации данных заболеваний [87].

Таким образом, назначение левотироксина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и субклиническим гипотиреозом, протекающим с небольшим повышением уровня ТТГ, строго не рекомендовано и происходит на усмотрение эндокринолога. Отсутствие рекомендаций об обязательной заместительной терапии левотироксином у больных субклиническим гипотиреозом обусловлено тем, что до настоящего времени целесообразность и безопасность терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе (особенно в условиях небольшого повышения уровня ТТГ), а также ее влияние на сердечно-сосудистые исходы однозначно не доказаны.

Субклинический гипотиреоз при отсутствии лечения нередко переходит в манифестный гипотиреоз. Так, по данным A.D. Toft, явный гипотиреоз развился в течение 4–8 лет у 20–50% больных с субклиническим гипотиреозом [88], хотя в ряде случаев субклинический гипотиреоз имеет транзиторное течение [89]. По результатам популяционного норвежского исследования HUNT, **уровень ТТГ даже в пределах референсных значений имеет сильную положительную корреляцию с риском развития гипотиреоза в будущем** [90].

Результаты исследований, посвященных влиянию заместительной терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе на нарушенные параметры эндотелиальной функции и жесткости артериальной стенки, свидетельствуют об обратимости этих изменений [60, 65]. T. Nagasaki и соавт. подтвердили обратимость нарушения жесткости в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по влиянию терапии левотироксином на артериальную жесткость и показали, что значения скорости пульсовой волны уменьшаются при восстановлении эутиреоидного статуса [63]. В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании, выполненном Razvi и соавт. и включавшем 100 человек без сердечно-сосудистой патологии, показано, что терапия субклинического гипотиреоза левотироксином в дозе 100 мг по сравнению с плацебо достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет скорректировать гиперлипидемию и эндотелиальную дисфункцию, а также улучшает качество жизни таких больных [91]. По мере нормализации гормонального статуса у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдается улучшение диастолической функции левого желудочка [92]. В НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова было проведено исследование, по результа-

там которого было показано, что даже у пациентов с ХСН, протекающей в условиях нормальной систолической функции левого желудочка, в сочетании с субклиническим гипотиреозом возможно улучшение клинического статуса, качества жизни, артериального давления, эндотелиальной функции, жесткости артерий и диастолической функции левого желудочка при достижении ими эутиреоза [93, 94].

Результаты обзора рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященные оценке эффективности заместительной терапии тироксином у больных с субклиническим гипотиреозом, проведенного под эгидой Кокрановской лаборатории, показали, что терапия левотироксином у таких пациентов не оказывала значимого влияния на симптомы гипотиреоза, качество жизни, содержание липидов в сыворотке крови, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность по сравнению с таковыми в группе пациентов, принимавших плацебо. При этом авторами анализа отмечено, что имеются доказательства улучшения некоторых параметров диастолической функции у пациентов с субклиническим гипотиреозом, принимавших заместительную терапию левотироксином [95].

Однако этот мета-анализ был проведен в 2007 г. и не включал в себя крупное английское исследование, результаты которого были опубликованы в мае 2012 г. В нем изучалось влияние терапии левотироксином на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных субклиническим гипотиреозом. В исследовании участвовали 3093 пациента в возрасте 40–70 лет (группа А) и 1642 больных старше 70 лет (группа В). Уровень ТТГ больных в данной работе был в пределах 5,01–10,0 мЕд/л. Медиана наблюдения составила 7,6 лет; 52,8% и 49,9% пациентов из групп А и В соответственно принимали левотироксин. В груп-

пе А сердечно-сосудистые события имели место у 4,2% пациентов из подгруппы, принимавшей заместительную терапию левотироксином, и у 6,6% пациентов из подгруппы, не принимавшей заместительную терапию левотироксином (HR, 0,61; 95% CI, 0,39–0,95). Среди престарелых пациентов группы В наблюдалась противоположная ситуация: сердечно-сосудистые события развились у 12,7% пациентов из подгруппы, принимавшей заместительную терапию левотироксином, и у 10,7% пациентов из подгруппы, не принимавшей левотироксин (HR, 0,99; 95% CI, 0,59–1,33). Таким образом, авторы пришли к выводу, что у пациентов в возрасте 40–70 лет, страдающих субклиническим гипотиреозом с небольшим повышением уровня ТТГ, терапия левотироксином снижает риск развития сердечно-сосудистых событий [96]. P.W. Rosario и соавт. провели интересное исследование (n=252), в котором показали, насколько часто придется назначать заместительную терапию левотироксином всем небеременным женщинам с уровнем ТТГ в диапазоне от 4,0 до 10,0 мЕд/л при наличии у них либо антител к тиреопероксидазе, либо одного классического фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, повышение уровня ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, курение или семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний) или одного симптома гипотиреоза, который не мог быть объяснен никакими другими причинами. Оказалось, что левотироксин придется назначать 92% таких женщин [97].

Проблема референсных пределов ТТГ

Отдельного рассмотрения требует вопрос о нормальных значениях уровня ТТГ, а, соответственно, и целевого уровня этого гормона в сыворотке крови больных, принимающих заместительную терапию левотироксином по поводу гипотиреоза. В последние годы референс-

ному интервалу ТТГ и особенно его верхнему пределу, используемому в настоящее время (4,0–5,0 мЕд/л), уделяется огромное значение [98]. В популяции уровень ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л встречается лишь у 5%, у остальных людей уровень ТТГ не превышает 2 мЕд/л [99]. Поэтому в последние годы проводятся крупные многоцентровые исследования, направленные на изучение верхненормального диапазона уровня ТТГ. В исследовании *NHANES III* было продемонстрировано, что уровень ТТГ между 2,5 и 5,0 мЕд/л определяется только примерно у 5% популяции [100]. Результаты исследования *SHIP* свидетельствуют о том, что верхний предел для уровня ТТГ в среднем равен 2,2 мЕд/л [101]. При этом в двух датских исследованиях референсный диапазон для уровня ТТГ составил 0,4–3,6 мЕд/л и 0,4–4,07 мЕд/л соответственно [102, 103]. При анализе результатов этих исследований показано, что нижняя точка разделения референсного интервала ТТГ находится в интервале 0,2–0,4 мЕд/л, а верхний предел для нормального уровня ТТГ становится равным 2,5–3,0 мЕд/л (при использовании в качестве модели нормального распределения) [98].

К сожалению, к настоящему времени нет достаточной доказательной базы для определения верхненормального уровня ТТГ с учетом его влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность. Нет также весомых оснований для создания рекомендаций по назначению левотироксина всем больным с субклиническим гипотиреозом. Вероятно, назрела необходимость проведения крупных исследований, посвященных проблемам терапии субклинического гипотиреоза. Однако на сегодняшний день мы больше не можем не учитывать факт гипотиреоза уже на его субклинической стадии, прогнозируя риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациента. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №13, 2014, стр. 980–986.

Новые перспективы комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа



Ярек-Мартынова И.Р., Шамхалова М.Ш., Зайцева Н.В., Шестакова М.В.
Эндокринологический научный центр, г. Москва

Появление новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и аналоги глюкагоноподобного пептида-1, существенно расширило выбор терапии сахарного диабета 2 типа. Высокая эффективность и безопасность указанных препаратов позволяют успешно использовать их как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином в разных популяциях больных сахарным диабетом.

Сахарный диабет (СД) является хроническим социально значимым заболеванием, распространенность которого вызывает беспокойство, особенно в экономически развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2013 г. в мире насчитывалось 347 млн. больных СД. В 2030 г. СД может оказаться на 7-м месте в списке заболеваний, связанных с высоким риском смерти.

В основе развития СД 2 типа лежит инсулинорезистентность и недостаточная выработка инсулина из-за прогрессирующей дисфункции бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [1].

Клиническая картина СД 2 типа определяется гипергликемией, которая проявляется полидипсией и полиурией, потерей массы тела. Метаболические последствия гипергликемии – гиперлипидемия, дисфункция эндотелия, нарушение свертываемости крови и фибринолиза – со временем приводят к развитию сердечно-сосудистых осложнений, почечной недостаточности, потере зрения, ампутации конеч-

ностей и повышают риск смерти [2, 3]. Своевременная диагностика СД и достижение целевых показателей глюкозы крови, липидного обмена, артериального давления позволяют снизить риск развития микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии) и нейропатии. Однако убедительных данных о том, что постоянный контроль углеводного обмена у больных СД 2 типа снижает риск макрососудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин, пока нет [4].

В последние годы появились новые группы сахароснижающих препаратов, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – глиптины и аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Это значительно расширило выбор терапии СД 2 типа [5, 6].

Ингибиторы ДПП-4 увеличивают концентрацию эндогенного ГПП-1 путем ингибирования его ферментной деградации [7]. Дипептидилпептидаза-4 является ферментом группы сериновых протеаз, которые участвуют в отщеплении N-концевого дипептида от ГПП-1 и

глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), в которых предпоследней аминокислотой является пролин или аланин. Быстрое отсоединение дипептидного фрагмента приводит к образованию биологически неактивных метаболитов или метаболитов, действующих как агонисты рецептора ГПП-1 [7, 8].

Ингибирование ДПП-4 препятствует инактивации ГПП-1. В результате усиливается и продлевается его биологическое действие в ответ на прием пищи. А значит, эндогенные инкретины (ГПП-1, ГИП) в течение более длительного времени стимулируют секрецию инсулина и тормозят выработку глюкагона, что в конечном итоге приводит к снижению уровня глюкозы в крови и подавлению печеночного глюконеогенеза.

Еще одним преимуществом препаратов этой группы является потенциальная способность влиять на функцию бета-клеток. Исследования с участием здоровых добровольцев и пациентов с СД 2 типа показали улучшение функциональной активности бета-клеток, определенной с использованием индекса НОМА-В

(Homeostasis model assessment – pancreatic B-cell function – гомеостатическая модель оценки функции бета-клеток), а также соотношения проинсулин/инсулин [9–11].

Терапия ингибиторами ДПП-4 позволяет снизить уровень гликогемоглобина (HbA_{1c}) на 0,5–1%. При этом в отличие от агонистов рецептора ГПП-1 прием ингибиторов ДПП-4 не приводит к торможению пассажа пищи через желудочно-кишечный тракт и не снижает массу тела [7]. Профиль безопасности ингибиторов ДПП-4 сравним с профилем безопасности плацебо. Среди побочных явлений чаще наблюдаются назофарингит, инфекции мочевых путей и головная боль. Повышение риска инфекций скорее всего связано с дефицитом ДПП-4, участвующей в иммунной регуляции. Известно, что стимуляция бета-клеток инкретинами носит глюкозозависимый характер и прекращается, если уровень глюкозы в крови $<3,5$ – $3,2$ ммоль/л, в связи с чем монотерапия ингибиторами ДПП-4 имеет более высокий профиль безопасности [12]. Риск развития гипогликемии существует при применении данных препаратов в составе комбинированной терапии СД, особенно с препаратами сульфонилмочевины.

Появление новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и аналоги глюкагоноподобного пептида-1, позволило расширить выбор терапии СД 2 типа

В последние годы в диабетологии активно обсуждается вопрос онкологической безопасности применяемых гипогликемических средств. Исследование безопасности ингибиторов ДПП-4 с участием 13 тыс. человек доказало, что по сравнению с плацебо и другими сахароснижающими препаратами риск развития рака любой локализации на фоне применения ингибиторов ДПП-4 не превысил значимого порога – 1,020 (0,742–1,402, $p=0,90$) [13]. Ингибиторы ДПП-4 на сегодняшний день зарегистрированы для применения как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом, производными сульфонилмочевины и инсулином пролонгированного действия. Эффектив-

ность и безопасность применения линаглиптина в монотерапии изучались в ходе плацебо-контролируемого двойного слепого исследования продолжительностью 24 недели. Основная группа ($n=336$) получала препарат в дозе 5 мг, контрольная ($n=167$) – плацебо. В среднем у больных СД в результате приема линаглиптина уровень HbA_{1c} снизился на 0,69% в сравнении с плацебо, у больных с исходной концентрацией $HbA_{1c} \geq 9\%$ – на 1,01% ($p<0,0001$). В основной группе по сравнению с группой плацебо показатели уровня глюкозы натощак уменьшились на 1,3 ммоль/л ($p<0,0001$), постпрандиальный уровень глюкозы крови также снизился на 3,2 ммоль/л ($p<0,0001$). Была отмечена статистически значимая разница значений соотношения проинсулин/инсулин ($p=0,025$) и индекса НОМА-В ($p=0,049$) [10]. Количество эпизодов гипогликемии в группах не различалось, и ни одному пациенту не потребовалась медицинская помощь. Учитывая безопасный профиль действия линаглиптина в монотерапии, представляется интересным исследование различных схем комбинированной терапии с его использованием. Так, Т. Наак и соавт. провели двойное слепое исследование эффективности комбинированной терапии (линаглиптин в сочетании с метформином) у больных СД 2 типа, ранее не получавших лечение. Сравнение результатов монотерапии метформином (1000 мг) и результатов сочетанной терапии метформином (1000 мг) и линаглиптином (5 мг) показало большую эффективность последней в отношении снижения уровня HbA_{1c} (0,8 против 1,7%, $p<0,0001$). Через 24 недели комбинированной терапии было отмечено существенное снижение уровня глюкозы крови натощак по сравнению с исходным уровнем [14]. Наблюдение в течение следующего года продемонстрировало стабильность достигнутого уровня HbA_{1c} [15]. Фармакокинетике и фармакодинамике потенциального взаимодействия метформина и линаглиптина была посвящена работа E.U. Graefe-Mody и соавт. В рандомизированном открытом перекрестном одноцентровом исследовании было показано, что совместный прием мет-

формина в дозе 850 мг 3 раза в день и линаглиптина в дозе 10 мг 1 раз в день не влиял на фармакологический профиль препаратов. Авторы сделали вывод, что комбинация метформина и линаглиптина безопасна для пациентов с СД 2 типа и не требует коррекции доз препаратов [16].

В 18-недельном рандомизированном исследовании, в котором участвовали 245 больных СД, получавших терапию препаратами сульфонилмочевины, изучалось влияние линаглиптина на углеводный обмен [17]. Включение в состав терапии пациентов основной группы ($n=161$) линаглиптина привело к снижению уровня HbA_{1c} на 0,47% по сравнению с группой плацебо ($n=84$) ($p<0,0001$).

Ингибиторы ДПП-4 в сочетании с инсулином способны улучшить гликемический контроль благодаря повышению чувствительности клеток островков Лангерганса к глюкозе, при этом риск развития гипогликемии минимален

При длительном течении СД 2 типа часто развивается вторичная резистентность к пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП). Она является следствием уменьшения количества бета-клеток и/или нарастающей инсулинорезистентности. Через 10–15 лет от начала заболевания у половины пациентов предшествующее лечение ПССП становится неэффективным и появляются показания к инсулинотерапии. Инсулинотерапия ежегодно назначается 5–10% больных СД 2 типа [18, 19]. Следует ли продолжать терапию ПССП при иницировании инсулинотерапии? Терапия метформином должна быть продолжена, если нет следующих противопоказаний: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин./ $1,73m^2$, анемия, гипоксические состояния и др. Доказательства в отношении других препаратов менее очевидны. Комбинированная терапия инсулином и ингибиторами ДПП-4 в этой ситуации имеет преимущества. Среди классических ограничений инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа гипогликемия остается основным препятствием для достижения компенсации углеводного обмена. Ингибиторы ДПП-4 в сочетании с инсулином способны

улучшить гликемический контроль благодаря повышению чувствительности клеток островков Лангерганса к глюкозе, при этом риск развития гипогликемии снижается.

Комбинированная терапия линаглиптином и инсулином была изучена в трех основных клинических исследованиях в различных популяциях. Было показано, что линаглиптин является эффективным и безопасным препаратом при применении в комбинации с инсулином у больных СД 2 типа [20].

Проведено изучение долгосрочного профиля эффективности и безопасности линаглиптина в комбинированной терапии у пациентов с СД 2 типа, которые не достигли цели лечения при использовании базального инсулина в сочетании с ПССП или без таковых. В исследовании принял участие 1261 пациент. Во время монотерапии базальным инсулином или терапии инсулином в сочетании с метформином и/или пиоглитазоном уровень HbA_{1c} составлял 7,0–10,0%. Больные были разделены на две группы (двойной слепой метод): в одной группе в схему лечения был добавлен линаглиптин (5 мг 1 раз в день), в другой – плацебо. Исследование продолжалось более 52 недель. К 24-й неделе терапии уровень HbA_{1c} относительно исходных значений снизился на 0,6 и 0,1% соответственно (разница между группами составила 0,65% (95%-ный доверительный интервал 0,74–0,55, $p < 0,0001$)). С 24-й недели в рамках протокола была проведена коррекция дозы инсулина, однако в целом она повысилась незначительно – к 52-й неделе на 2,6 МЕ/сут. в группе линаглиптина и на 4,2 МЕ/сут. в группе плацебо ($p < 0,003$). Однако это не привело к дальнейшему снижению уровня HbA_{1c} . Частота развития гипогликемии в группах не различалась: к 24-й неделе в группе линаглиптина зафиксировано 22,0% случаев, в группе плацебо – 23,2%, в конце лечения в группе линаглиптина отмечено 31,4% эпизодов гипогликемии, в группе плацебо – 32,9%. Побочные эффекты были зафиксированы в 78,4 и 81,4% случаев соответственно. Масса тела за время терапии снизилась в группе линаглиптина на 0,30 кг, в группе

плацебо – на 0,04 кг [21]. Выведение линаглиптина из организма происходит в основном через желудочно-кишечный тракт [22]. Так, после перорального приема меченого линаглиптина здоровыми добровольцами в течение 4 дней 80% принятой дозы было выведено с калом и 5% с мочой. При проведении гемо- и перитонеального диализа существенной элиминации линаглиптина не выявлено. Был сделан вывод, что препарат не требует коррекции дозы у больных с заболеванием почек [23].

Исследование эффективности и безопасности линаглиптина в сравнении с плацебо проведено у больных СД 2 типа (уровень HbA_{1c} – 8,2%) с хронической болезнью почек 4–5-й стадии (СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м²). В период активной фазы исследования (длительность – 12 недель) у 80,5% пациентов основная терапия заключалась в приеме инсулина или в комбинированном приеме инсулина с ПССП (производные сульфонилмочевины, глиниды, пиоглитазон). Дозы препаратов оставались стабильными. В период следующей фазы (наблюдение, длительность – 40 недель) согласно протоколу исследования при недостижении целей лечения существовала возможность коррекции доз основных препаратов. Через 12 недель уровень HbA_{1c} в группе терапии линаглиптином по сравнению с группой плацебо снизился относительно исходного значения на 0,59%, а к концу исследования разница показателей HbA_{1c} увеличилась до 0,72%. Параметры почечной функции как показатели безопасности лечения в течение исследования в группах терапии линаглиптином и плацебо существенно не менялись (СКФ снизилась на 0,8 мл/мин./1,73 м² в группе линаглиптина и на 2,2 мл/мин./1,73 м² в группе плацебо). Частота эпизодов гипогликемии у больных, получавших терапию линаглиптином, была выше, чем в группе плацебо, в основном за счет бессимптомных гипогликемических состояний. В то же время не было статистически достоверной разницы в частоте тяжелых случаев гипогликемии между двумя группами. Не отмечено значимых различий и в динамике массы тела [24].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что линаглиптин можно использовать у больных СД 2 типа на разных стадиях хронической болезни почек.

Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого возраста с СД 2 типа повышает риск возникновения побочных явлений, вызванных взаимодействием разных лекарственных средств [25]. В связи с тем что эпизоды гипогликемии в этой группе пациентов развиваются достаточно часто, терапия должна быть направлена на снижение существующего риска гипогликемии [26].

Имеющиеся данные о безопасности сочетанной терапии линаглиптином и инсулином позволили провести исследование безопасности данной комбинации препаратов у больных старше 70 лет. В исследование включен 241 больной СД 2 типа с уровнем $HbA_{1c} > 7\%$, получавший лечение метформином и/или препаратами сульфонилмочевины и/или инсулином. В схему лечения были добавлены линаглиптин в дозе 5 мг или плацебо. При сопоставимой частоте побочных реакций пациентов, получавших линаглиптин, произошло значимое снижение уровня HbA_{1c} в отличие от пациентов, получавших плацебо. Случаи гипогликемии в группе терапии линаглиптином фиксировались чаще – 24,1 против 16,5%. Данная разница не достигала уровня статистической значимости и была связана с терапией препаратами сульфонилмочевины. Анализ результатов (исключая пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины) показал одинаковую частоту гипогликемических эпизодов в обеих группах (группа линаглиптина – 14,9% случаев, группа плацебо – 16,7%) [27].

Таким образом, внедрение в клиническую практику новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы ДПП-4 и аналоги ГПП-1, существенно расширило возможности индивидуального подбора лекарственных препаратов как в монотерапии, так и в комбинированной терапии СД 2 типа. В итоге это способствует достижению оптимального контроля гликемии при максимальной безопасности лечения. ■

Список литературы

1. Kahn C.R. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes // *Diabetes*. 1994. Vol. 43. №8. P. 1066–1084.
2. Luzniak P., Marek J., Kowrach M., Wojciechowska-Luzniak A. Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2 – specjalne znaczenie metforminy // *Przew. Lek.* 2009. Vol. 12. №2. P. 34–40.
3. Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego // *Farm. Pol.* 2009. Vol. 65. №6. P. 425–438.
4. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. №1. P. 187–192.
5. Nathan D.M. Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. №5. P. 437–440.
6. Srinivasan B.T., Jarvis J., Khunti K., Davies M.J. Recent advances in the management of type 2 diabetes mellitus: a review // *Postgrad. Med. J.* 2008. Vol. 84. №996. P. 524–531.
7. Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K., Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Vasc. Health Risk Manag.* 2008. Vol. 4. №4. P. 753–768.
8. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagonlike peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. №9548. P. 1696–1705.
9. Graefe-Mody U., Giessmann T., Ring A. et al. A randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of food on the relative bioavailability of linagliptin in healthy subjects // *Clin. Ther.* 2011. Vol. 33. №8. P. 1096–1103.
10. Del Prato S., Bernett A.H., Huisman H. et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. №3. P. 258–267.
11. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. №1. P. 65–74.
12. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2007. Vol. 298. №2. P. 194–206.
13. Monami M., Dicembrini I., Martelli D., Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. Suppl. 3. P. 57–64.
14. Haak T., Meinicke T., Jones R. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* Vol. 14. №6. P. 565–574.
15. Haak T., Meinicke T., Jones R. et al. Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. №12. P. 1283–1293.
16. Graefe-Mody E.U., Padula S., Ring A. et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. №8. P. 1963–1972.
17. Lewin A.J., Arvey L., Liu D. Safety and efficacy as add-on therapy to sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes // *European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting*. Stockholm, 2010.
18. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice // *Prim. Care*. 1999. Vol. 26. №4. P. 771–789.
19. DeFronzo R.A. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis // *Neth. J. Med.* 1997. Vol. 50. №5. P. 191–197.
20. Von Websky K., Reichetzedler C., Hocher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes // *Vasc. Health Risk Manag.* 2013. Vol. 9. P. 681–694.
21. Yki-Jarvinen H., Rosenstock J., Duran-Garcia S. et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥ 52 -week randomized, double-blind study // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. №12. P. 3875–3881.
22. Heise T., Graefe-Mody E.U., Huttner S. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients // *Diabetes Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. №8. P. 786–794.
23. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. №10. P. 939–946.
24. Friedrich C., Emser A., Woerle H.J., Graefe-Mody U. Renal impairment has no clinically relevant effect on the longterm exposure of linagliptin in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Ther.* 2013. Vol. 20. №6. P. 618–621.
25. Booth G.L., Kapral M.K., Fung K., Tu J.V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study // *Lancet*. 2006. Vol. 368. №9529. P. 29–36.
26. Matyka K., Evans M., Lomas J. et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. №2. P. 135–141.
27. Barnett A.H., Huisman H., Jones R. et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2013. Vol. 382. №9902. P. 1413–1423.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. №3», 27/2014 г., стр. 34–39.

TRA.KZ.2015.14

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания



Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А.
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, г. Москва

Сахарный диабет типа 2-го типа (СД 2-го типа) – тяжелое прогрессирующее хроническое заболевание, представляющее собой независимый фактор риска развития сердечной недостаточности (СН) и сердечно-сосудистых осложнений. В XXI в. неуклонный рост СД 2-го типа и частоты его серьезных последствий вызывает большую тревогу мировой медицинской общественности. По данным Всемирной федерации диабета (IDF) за 2010 г., в Российской Федерации насчитывается около 9 624 900 человек, страдающих СД, из которых 80–90% – пациенты с СД 2-го типа. По предварительным данным, число больных к 2025 г. достигнет 333 млн. человек. К моменту диагностики СД 2-го типа у половины пациентов уже присутствуют осложнения, приводящие к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Как известно, основная причина летальных исходов у 52% пациентов с СД – сердечно-сосудистые заболевания [1]. Помимо всего прочего, СД 2-го типа – это ведущая причина потери зрения, развития терминальных стадий почечной недостаточности, нетравматических ампутаций.

На сегодняшний день СД 2-го типа рассматривают как эквивалент присутствия у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), что говорит о необходимости уделять этой проблеме особое внимание. При диабете ССЗ встречаются в 2–5 раз чаще, чем у лиц без данной патологии. При этом высок риск развития таких состояний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Так, 69% больных СД имеют дислипидемию, 80% – АГ, 50–75% – диастолическую дисфункцию, 12–22% – хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Смертность от ИМ среди больных с СД в 1,5–2 раза выше, чем среди людей, не страдающих

этим заболеванием, как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении [2]. Внезапная сердечная смертность среди всей кардиоваскулярной летальности составляет 50%. Центральное место в этом занимает аритмогенный характер СД [3]. Распространенность синусовой тахикардии при СД 2-го типа составляет 43,1% (без сопутствующего СД – 27,3%), пароксизмальных форм фибрилляции предсердий, увеличивающих риск смерти в 1,8–2 раза, у пациентов с СД – 2–8,6% (против единичных) [5, 6], суправентрикулярной экстрасистолии – 15,5% (против 9,1%) [3, 4]. Что касается структуры нарушения ритма у пациентов с обсуждаемым заболеванием, то она выглядит следующим образом: 90–97% – суправентрикулярная экстрасистолия,

60–68% – желудочковая экстрасистолия, 12–30% – пароксизмальная тахикардия [7].

Для выявления лиц с высоким риском СД необходимо разделить их на три категории:

1. общая популяция;
2. лица с предполагаемыми нарушениями (ожирение, артериальная гипертензия (АГ) или СД в семейном анамнезе);
3. пациенты с распространенными ССЗ.

Наиболее высокий риск имеется у мужчин в возрасте ≥45 лет, женщин ≥50 лет, а также мужчин <45 лет и женщин <50 лет при наличии одного и более из следующих факторов риска:*

- диабетические микроангиопатии (нефропатии и ретинопатии);

* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 6-й вып. М., 2013. С. 50.

- сочетание нескольких факторов риска или очень высокий уровень отдельных факторов риска (ХЛНП >5,0 ммоль/л; систолическое АД >180 мм рт.ст.);
- наличие ближайших родственников с ранними коронарными или цереброваскулярными осложнениями;
- длительность СД >15 лет при возрасте >30 лет

С высоким уровнем доказательности и огромным количеством исследований в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации СД (European Society of Cardiology – EASC and the European Association for the study of diabetes – EASD) [8] представлены следующие факты:

- Присутствует взаимосвязь между гипергликемией и ССЗ. В исследовании **DECODE** было выявлено, что повышение уровня гликемии более 8 ммоль/л увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2 раза. При этом максимальный уровень смертности был отмечен в группе повышенного уровня глюкозы в крови через 2 ч. после еды (>11,1 ммоль/л). В то время как снижение этого показателя всего лишь на 2 ммоль/л уменьшало риск смертельного исхода при СД на 20–30%. Аналогичное 12-летнее исследование, включавшее 95 783 человека, выявило, что повышение уровня гликемии до 7,8% сопровождалось ростом риска ССЗ в 1,58 раза [21].

Согласно Европейскому проспективному исследованию **EPIC-Norfolk**, повышение гликированного гемоглобина на 1% увеличивает риск ССЗ в 1,31 раза ($p < 0,001$). Подобные результаты были получены и в исследованиях **ARIC** и **UKPDS**: снижение HbA_{1c} на 1% уменьшало риск ИМ на 14%, инсульта – на 12% [9]. Помимо этого, в исследовании **ADVANCE** (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [9] увеличе-

ние гликированного гемоглобина на 1% (начальный уровень HbA_{1c} от 6,5%) почти в 2 раза повышало риск микрососудистых осложнений, а при исходном уровне HbA_{1c} от 7% уже возрастал риск и макрососудистых заболеваний на 38% [10]. В то же время снижение этого показателя на 1% нивелировало риск микрососудистых событий на 26% [11], а макрососудистых – на 22%, а также произошло снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на 25% и 22% соответственно [12, 13].

Кроме этого, связь гипергликемии с ССЗ подтвердило исследование **UKPDS** (UK Prospective Diabetes Study – проспективное исследование СД в Англии). Риск развития ХСН при СД составляет около 3% в год и прямо пропорционален уровню HbA_{1c} [14]. Его снижение на 1% уменьшает риск смерти на 21%, ОИМ – на 14%, микрососудистых событий – на 14% и заболеваний периферических сосудов – на 43%. Исследователи доказали тот факт, что контроль гликемии снижал риск любого клинического исхода на 12%, а микрососудистых событий – на 25%. А если контроль гликемии сопровождался и поддержанием нормального уровня АД, риск развития любого осложнения уменьшался на 24%, смерти от длительного осложнения СД – на 37%, микрососудистых последствий – на 37%, ОНМК – на 44%.

- Частота ССЗ у мужчин с СД в 2–3 раза, а у женщин в 3–5 раз выше, чем у лиц без СД.
- Постпрандиальная гипергликемия – более значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий, нежели уровень гликемии натощак. Поэтому логично, что постпрандиальная гликемия повышает риск развития ССЗ у пациентов с удовлетворительными показателями гликемического профиля натощак.
- СД и ССЗ представляют собой взаимоотягощающие заболевания.

Вообще увеличение сердечно-

сосудистой смертности на фоне СД можно объяснить множеством причин кроме гипергликемии: гипогликемия, лабильность показателей гликемии, дезорганизация автономной нервной системы со снижением парасимпатической защиты, специфические изменения миокарда (гипертрофия кардиомиоцитов, накопление гликогена, огромное количество незрелых эластических волокон, диффузный склероз интерстициальной ткани, липидная инфильтрация клеток миокарда, значительное расширение саркоплазматического ретикулума, микромитохондриоз, гиперплазия аппарата Гольджи, локальный миоцитоллиз и т.д.) [15]. Нельзя не заострить внимание на раннем развитии атеросклероза с формированием очаговых зон фиброза [16, 17]. Сам по себе СД 2-го типа ускоряет и усугубляет прогрессирование атеросклероза, который в большинстве случаев возникает до установления диагноза СД и появления начальной клиники. В структуре смертности пациентов с СД 2-го типа примерно 60–75% занимает смерть от коронарного атеросклероза и 10–25% – от церебрального и периферического [18, 19].

В частности, атеросклероз при СД имеет определенные особенности: начало его развития – на 8–10 лет раньше в сравнении с теми людьми, у которых диабет отсутствует, и может быть диагностирован еще у пациентов на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Атеросклеротическое поражение – это двусторонний процесс, чаще всего локализованный в сосудах среднего диаметра. Оно быстро прогрессирует и протекает у лиц с СД в более тяжелой форме.

Известно, что распространенность ИБС среди пациентов с СД 2-го типа выше в 2–4 раза, АГ – в 3 раза, ОИМ – в 4–7 раз выше, чем среди лиц без этого заболевания. В крупном исследовании была показана разница развития инфаркта миокарда у пациентов с и без СД 2-го типа ($n=2332$, из них с СД 2-го типа – 1059). За 7 лет наблюдения у

лиц без этих заболеваний в анамнезе риск ИМ составил 3,5%, у больных с СД без клинических проявлений ИБС – 20,2%, а у пациентов с СД, перенесших ИМ, – 45%. Делая вывод, можно сказать, что риск неблагоприятного исхода у лиц с СД 2-го типа так же высок, как и у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом [20].

Стоит отметить, что клинические проявления ИБС при СД имеют ряд особенностей [37]. Во-первых, одинаковая частота возникновения заболевания у мужчин и женщин, тогда как у лиц, не имеющих СД, ИБС чаще развивается у мужчин [38]. Во-вторых, у больных СД чаще имеют место безболевые («немые») формы ИБС, вплоть до безболевого ИМ, что объясняется наличием автономной нейропатии, из чего вытекает поздняя постановка диагноза, несвоевременное назначение лечения и, как следствие, более высокая частота развития осложнений [39]. Течение ИБС часто заканчивается внезапной аритмической смертью, а среди больных СД риск такого исхода увеличивается в 2 раза.

Определение степени риска ИБС требует оценки:

- сердечно-сосудистого анамнеза;
- образа жизни (курение, гиподинамия, неправильное питание);
- длительности СД;
- ИМТ и окружности талии (ожирение, особенно абдоминальное);

- АД;
- состояния периферических артерий (пульсации на артериях стоп, шумов на крупных сосудах);
- эректильной функции;
- уровня HbA_{1c};
- липидного профиля;
- глазного дна (ретинопатия);
- СКФ и соотношения альбумина/креатинина в моче (нефропатия);
- регистрации ЭКГ.

Артериальная гипертензия.

В популяции лишь треть больных АГ поддерживают АД ниже 140/90 мм рт.ст., а человек, страдающий СД, имеет повышенный риск сердечно-сосудистой патологии. Поэтому эта проблема весьма актуальна, ведь среди пациентов с диабетом 70–80% имеют сопутствующую АГ. Обусловлена подобная распространенность развитием сходных метаболических и сосудистых нарушений. Оба эти заболевания – мощные независимые факторы риска быстрого развития большого количества случаев кардиоваскулярной патологии, атеросклероза, поражений сосудов глазного дна, почек и периферических сосудов. Сочетание обсуждаемого «дуэта» резко увеличивает риск развития терминальных стадий диабетических осложнений – ХПН, слепоты, ампутации нижних конечностей. Так, при СД 2-го типа без АГ риск ИБС и инсульта в 2–3 раза выше, чем у лиц без СД, риск почечной недостаточности – в

15–20 раз выше, слепоты – в 10–20 раз, гангрены – в 20 раз. Однако при сопутствующей АГ риск всех вышеперечисленных осложнений возрастает еще в 2–3 раза.

Показатели контроля артериального давления

Показатель	Целевые значения, мм рт.ст.
Систолическое АД	>120 и <130
Диастолическое АД	>70 и <80

Еще одним основополагающим механизмом преждевременного и ускоренного прогрессирования ССЗ при СД служит **инсулинорезистентность** (ИР) [18, 22, 23]. ИР независимо от других значимых факторов риска кардиальных осложнений значительно увеличивает предрасположенность к возникновению ССЗ [19, 24, 25].

Висцеральное ожирение – это не только мощный корригируемый фактор риска СД 2-го типа, но и основной предиктор сопряженных с ожирением множества заболеваний. Это маркер метаболического синдрома, который совмещает в себе гормональные и метаболические нарушения, объединенные общим патофизиологическим процессом, ИР [26].

Большое количество исследований доказало взаимосвязь метаболических механизмов и чув-

Алгоритм обследования больных СД для выявления ИБС**

ИБС и СД			
Основной диагноз СД±ИБС		Основной диагноз ИБС±СД	
<p>Диагноз ИБС не установлен: ЭКГ, ЭХО-КГ, проба с нагрузкой</p>	<p>Диагноз ИБС установлен: ЭКГ, ЭХО-КГ, проба с нагрузкой, консультация кардиолога</p>	<p>Диагноз СД не установлен: проба с нагрузкой, липиды крови и глюкоза, HbA_{1c}. При наличии ИМ или ОКС – добиваться нормогликемии</p>	<p>СД установлен: скрининг нефропатии, при плохом контроле гликемии (HbA_{1c}>7%) – консультация диabetолога, эндокринолога</p>
<p>Норма: наблюдение</p>	<p>Отклонения результатов тестов: консультация кардиолога, лечение ишемии миокарда – инвазивное и неинвазивное</p>	<p>Норма: наблюдение</p>	<p>Впервые выявленный СД или НТГ±метаболический синдром: консультация диabetолога, эндокринолога</p>

** Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 6-й вып. М., 2013. С. 51

ствительности периферических тканей к инсулину [27]. ИР – фактор развития и прогрессирования АГ, ИБС, ИМ, а, помимо прочего, и рака шейки матки, толстой и прямой кишки, яичников, молочных желез и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Также в настоящее время есть данные о причастности ИР к развитию структурных и функциональных изменений миокарда. Проведены исследования, доказывающие взаимосвязь ИР и гипертрофии ЛЖ или увеличения его массы у лиц без СД [28, 29]. В одном исследовании 140 пациентов с СД уровень тощакового плазменного инсулина оказался самым сильным независимым показателем массы ЛЖ у всех обследуемых лиц. В исследовании на крысах было выявлено, что ИР влияет на увеличение повреждения сократительной функции миокарда [30]. В более крупном исследовании (число участников – 2623) ИР была ассоциирована только с увеличенной массой ЛЖ, и эта взаимосвязь объяснялась ожирением [31].

**Лица
с инсулинорезистентностью**

Усиление симпатической активности	Отсутствует вазодилатация
Усиленный прессорный эффект	Сниженный депрессорный эффект
Повышение АД	

Также нельзя не затронуть тему **гипогликемии**. Ее влияние на увеличение сердечно-сосудистой смертности полноценно обосновано множеством различных механизмов. Во-первых, происходит изменение реологии – увеличение коагуляции крови и количества эритроцитов, приводящих к увеличению вязкости крови. Во-вторых, повышается концентрация эндотелина и С-реактивного белка, активируется симпатoadреналовая система (увеличивается ЧСС и АД), усиливается вазоконстрикция и уменьшается вазодилатация (гипоксия, нарушение кровоснабжения миокарда, арит-

мии) [32]. Помимо этого, в условиях недостатка глюкозы происходит снижение АТФ, провоцирующее гипоксию и снижение ритма сердца с удлинением интервала QT [33, 34]. Ну и, естественно, перенесенная гликемия снижает адаптацию организма к стрессу.

В исследовании Vode 101 пациенту проводили суточное мониторирование глюкозы в течение 12 дней. Больные, включенные в это исследование, не были осведомлены о результатах измерений глюкозы, а ведь они стали уникальными, поскольку было очевидно, что пациенты с 9-кратным контролем в течение суток по глюкометру пребывали в эугликемическом диапазоне всего 65% времени. Почти треть времени больные находились в гипергликемическом состоянии. Кроме того, были получены данные об эпизодах гипогликемии, на долю которых приходилось около 8% времени. Значимым служит то, что зарегистрированные случаи гипогликемии чаще происходили в ночные часы, что, по данным современной литературы, очень опасно в плане развития сердечно-сосудистых катастроф. В подтверждение можно привести пример суточного мониторирования гликемии пациента 70 лет с СД 2-го типа после перенесенного ИМ. Пациент находился на базисно-болюсной инсулинотерапии. У этого больного было установлено повышение уровня глюкозы в крови в утреннее время вследствие бессимптомных длительных ночных гликемий, не без влияния, которых через 2 дня после обследования у него развился повторный ИМ.

В 2009 г. в Ливерпульском университете проводилось исследование по влиянию гипогликемии на динамику ЭКГ – 25 пациентам одновременно проводили мониторирование ЭКГ и гликемии. Получено, что 13 эпизодов ночной гипогликемии сопровождалось удлинением интервала QT до 445 ± 23 мс, тогда как при нормогликемии он оставался нормальным. Сходные данные были получены еще в нескольких исследованиях, где было зафиксировано, что гипогликемия сопрово-

ждается удлинением интервала QT и депрессией сегмента ST.

Нарушения гликемии у пациентов с СД не ограничены только гипер- или гипогликемиями, они включают также и вариабельность показателя глюкозы крови. Много исследований показало, что лабильность уровня гликемии – это независимый фактор увеличения смертности у пациентов. В недавнем исследовании Krinsley говорилось о связи вариабельности гликемического профиля и смертельных исходов. Летальность при низкой вариабельности составила 12,1% и увеличивалась до 19,9%, 27,7% и 37,8% во втором, третьем и четвертом квартилях [42]. В 2008 г. Ceriello и соавт. выявили, что пики гликемии у пациентов с СД 2-го типа приводят к более значительному высвобождению 3-нитрозина-маркера оксидативного стресса и 8-изопростагландин F2a (маркера оксидативного стресса), чем при стабильно высоком уровне гликемии. Соответственно, это повышало риск ССЗ по сравнению с постоянной гипергликемией [43].

Кстати, затронув тему окислительного стресса, необходимо осветить и его вклад в развитие ССЗ. Множество работ последних лет указывают на связь таких заболеваний, как атеросклероз, ИБС, АГ, СД 2-го типа, с ухудшением эндотелий-зависимой вазодилатации, опосредованной уменьшением эндотелиальной продукции или биодоступности оксида азота (NO). При окислительном стрессе происходит повышенное образование свободных радикалов (реактивных производных кислорода) и/или снижение антиоксидантной активности, что нарушает баланс окислительно-восстановительных реакций и приводит к серьезным изменениям клеточной функции с последующим повреждением структуры клеток. При участии свободных радикалов также усиливается перекисное окисление липидов, вследствие чего наступает дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных

Алгоритм кардиологического обследования больного СД***

ИМ или признаки ишемии миокарда на ЭКГ или Изменения на ЭКГ, но нет точных данных за ишемию миокарда	Атеросклероз периферических/мозговых артерий или Планируемое увеличение интенсивности физических нагрузок или Незначительные изменения ST-T-интервала на ЭКГ или 2 и более факторов риска	1 или нет факторов риска при нормальной ЭКГ в покое
Радиоизотопный стресс-тест или Стресс-Эхо	Тредмил-тест или велоэргометрия при отсутствии противопоказаний	Наблюдение

*** Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 6-й вып. М., 2013. С. 52.

факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой. А это все может играть важную роль в снижении коронарного резерва у больных АГ с ангиографически неповрежденными коронарными артериями.

Кроме этого, СД – это причина непосредственного поражения сердечной мышцы (диабетической кардиомиопатии), приводящей к развитию ХСН и нарушению функции левого желудочка. Помимо упоминавшегося ранее атеросклероза поражение миокарда вызывают специфические изменения: микроангиопатии и нейропатии. ХСН и СД 2-го типа присутствуют у трети пациентов. ХСН в 2–3 раза чаще развивается у лиц с СД, нежели без него. В российском исследовании ЭПОХА звучало следующее: **наличие сердечной недостаточности – предиктор развития в дальнейшем СД**. Среди больных ХСН III–IV функционального класса – 15,8% лиц с СД.

По данным Фремингемского исследования, СН встречается в 4 раза чаще у мужчин и в 8 раз чаще у женщин с СД 2-го типа в возрасте до 65 лет, чем в общей популяции [35]. Ежегодно СН развивается у 3,3% больных СД 2-го типа, не имевших ранее признаков СН [36]. В исследованиях **SOLVD** (Studies of Left Ventricular Dysfunction) и **RESOLVD** (Randomized Evaluation for Strategies of Left Ventricular Dysfunction) СД был независимым фактором риска повышенной смертности. В **DIGAMI** СН стала наиболее ча-

стой причиной летального исхода среди пациентов с СД 2-го типа и ИМ в анамнезе и обусловила 66% смертельных случаев в год.

Большинством исследователей признается, что первым доклиническим признаком нарушения сердечной деятельности при СД 2-го типа служит диастолическая дисфункция левого желудочка [40, 41]. Исследование, проведенное в России под руководством А.М. Мкртумяна, С.В. Подачиной и М.А. Свиридовой, подтвердило зависимость диастолической дисфункции и состояния эндотелиальной функции от длительности СД. Распространенность этих состояний была намного выше при стаже СД более 5 лет – 50% и 75% соответственно. В то время как у лиц, страдающих СД менее 5 лет, частота диастолической дисфункции составила 37%, а эндотелиальной – 50%.

Помимо связи уровня гликемического контроля с ССЗ существуют и другие предикторы. Исследователи рассматривают роль **диабетической автономной полинейропатии** (ДАН) в качестве отягощающего фактора. ДАН увеличивала риск внезапной сердечной смерти, что было продемонстрировано в исследованиях UK-HEART, ATRAMI и в др.

Следствия влияния ДАН:

Развитие безболевой ишемии за счет поражения афферентных волокон. По данным Р. Kempler, при холтеровском мониторировании выявлено 64,7% «немой» ишемии миокарда у пациентов с СД в сочетании с ДАН, в то время как при ее отсутствии – 4,1%.

Повышение риска развития аритмии за счет снижения протективного действия парасимпатической системы [44].

Нарушение суточного профиля АД в виде его недостаточного снижения в ночные часы, что является фактором риска поражения органов-мишеней и внезапной смерти. Отличия между СД 1-го и СД 2-го типа связаны с различиями в течении ДАН: при СД 2-го типа симптомы появляются, предшествуя моменту манифестации заболевания. Вероятней всего, это связано с более длительной продолжительностью метаболических нарушений при СД 2-го типа. Ранняя диагностика ДАН позволит верифицировать пациентов с высоким риском безболевой ишемии миокарда и внезапной смерти.

В заключение следует отметить, что СД представляет колоссальную проблему для здоровья населения всех стран мира, ведь рост заболеваемости позволил говорить о глобальной эпидемии. Ведение пациентов с СД и ССЗ представляет большую сложность как для кардиолога и терапевта, так и эндокринолога. На сегодняшний день крайне актуально создание совместными усилиями четких оптимальных и безопасных алгоритмов ведения подобных больных. И при этом во всех случаях подход к каждому человеку должен быть индивидуальным. В связи с этим, врачу любой специальности необходимо знать все те особенности течения СД, о которых говорилось ранее. ■

Список литературы находится в редакции

Полный Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №13, 2014, стр. 954–959.

ТИВОРТИН®

Незаменимый
донатор оксида азота

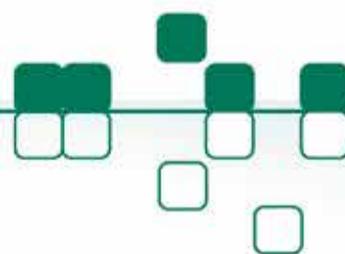


У вас **нет**
времени
болеть



Форма выпуска:

4,2% р-р L-аргинина гидрохлорида 100 мл для инфузий
L-аргинина аспартат (1г/5мл), раствор для питья в флаконах
по 100 и 200 мл



Практические аспекты применения аналога ГПП-1



Касымалиева Р., Шалаханова З., Сейтматова Г., Баймагамбетов А., Ахментаева Д.
Казахстанская Высшая Школа Общественного Здравоохранения, г. Алматы

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является хроническим заболеванием, требующим интенсификации лечения по мере прогрессирования заболевания. Управление СД2 традиционно включает поэтапный подход, который обычно начинается с изменения образа жизни. В связи с неудовлетворительным гликемическим контролем и необходимостью назначения пероральных сахароснижающих препаратов в старте лечения часто добавляется метформин. Когда метформин не может больше поддерживать гликемический контроль, терапия усиливается добавлением второго перорального сахароснижающего препарата. В конце концов, некоторым пациентам потребуется инсулинотерапия. В большинстве случаев пациенты с СД2 не достигают целевых уровней гликемии и подвергаются длительным периодам гипергликемии, что приводит к повышению риска развития осложнений.

Данные клинических испытаний показывают, что аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) могут обеспечить необходимый гликемический контроль у пациентов как в дебюте сахарного диабета, так и в случаях с различной продолжительностью диабетического стажа. Кроме того, применение аналогов ГПП-1 сочетается со снижением избыточного веса, улучшением показателей функции бета-клеток и влиянием на факторы риска сердечно-сосудистых событий, наряду с низким риском гипогликемии и в целом благоприятным профилем безопасности.

Целью лечения диабета является достижение оптимального уровня глюкозы в крови,

для уменьшения риска развития осложнений, связанных с диабетом. Однако, агрессивное снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) связано с сопутствующим риском развития гипогликемии. Гипогликемия является одним из наиболее распространенных, и потенциально серьезных побочных эффектов сахароснижающей терапии. Независимо от тяжести и длительности, гипогликемия также связана с повышенным риском развития побочных явлений, включая смертность от всех причин, в том числе и микрососудистых и макрососудистых событий. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания в 2–3 раза чаще встречаются у пациентов с диа-

бетом типа 2, чем в популяции в целом. Учитывая долгосрочные результаты от частоты развития гипогликемических состояний, подбор адекватной терапии с наименьшим риском гипогликемии должен быть приоритетом для врачей. В дополнение к выбору лекарственных средств также доступны различные структурированные учебные программы в индивидуализации терапии, которые могут улучшить целевые показатели гликемии в управлении диабетом. При сахарном диабете 2 типа частота гипогликемии увеличивается с возрастом, прогрессированием заболевания, низким индексом массы тела и наличием сопутствующих заболеваний.

Последние статистические данные показывают, что 387 млн. человек во всем мире живут с диабетом и их число продолжает расти, и по прогнозам число больных с СД может достигнуть 592 млн. к 2035 году. По результатам долгосрочных исследований, таких как DCCT (для СД1) и UKPDS (для СД2) были получены данные, подтверждающие связь между плохим метаболическим контролем и развитием осложнений. Параллельно было показано, что нормализация артериальной гипертензии и дислипидемии, также может привести к уменьшению прогрессирования осложнений. Использование гипотензивных средств, рекомендации по снижению веса и увеличению физической активности способствовали снижению заболеваемости.

Для большинства людей с СД2 с целью достижения оптимального гликемического контроля необходим препарат, или их сочетание, обеспечивающее многофакторный подход к терапии. Сочетанное применение агонистов ГПП-1 и ин-

сулина имеют дополнительные эффекты. Эти препараты при необходимой эффективности и безопасности могут обеспечить минимизацию нежелательных эффектов. Комбинации инсулина и аналога ГПП-1 были использованы в ходе нескольких клинических исследований и характеризовались положительными результатами. Сочетание базального инсулина и ГПП-1 (инсулин деглудек и лираглутид) в инъекции один раз в день показало улучшение гликемического контроля с низким риском гипогликемии и отсутствием увеличения веса, также в меньшей степени наблюдались неблагоприятные события со стороны желудочно-кишечного тракта, чем только при терапии лираглутидом, что делает данную комбинацию весьма полезным дополнением к вариантам терапии пациентов с СД2.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа составляют гетерогенную популяцию, представленных большой вариабельностью клинических и патофизиологических особенностей, а также раз-

личиями в предрасполагающих генетических факторах. Еще два десятилетия назад выбор медикаментозной терапии сахарного диабета 2 типа был весьма ограничен. Таким образом, несмотря на разновидность данной категории пациентов с СД 2 типа, подход к управлению заболеванием был стандартизован во всем мире (изменение образа жизни, затем назначение метформина, сочетание двух, трех препаратов, а затем различные комбинации с инсулином). В последние 10 лет были предложены новые группы препаратов, таких как агонисты ГПП-1, которые имеют разные механизмы действия и различные профили безопасности и разнонаправленное влияние на сопутствующие заболевания, часто связанные с СД2.

Таким образом, в настоящее время у нас есть целый арсенал сахароснижающих препаратов для персонифицированного лечения, с учетом индивидуальных особенностей пациента. Это нашло свое отражение в текущих руководящих принципах для управления СД2. ■

Список литературы

1. Inzucchi et al. Diabetes Care 2015; 38: 140–9.
2. Gough et al. Diabetes 2014; 63(Suppl. 1): A17 (Abstract 65-OR).
3. Petersen et al. Diabetes. 2005; 54(3): 603–8.
4. Shulman. N Engl J Med, 2014; 371(12): 1131-1.
5. Hypoglycaemia in clinical practice. UK Hypoglycaemia Study Group. Choudhary & Amiel. Postgrad Med J 2011; 87: 298–306.
6. IDF. Диабетического Атласа IDF. 6-е издание, 2013 www.idf.org/diabetesatlas.

Современное состояние проблемы лечения синдрома диабетической стопы



Черняк В.А., Коваль Б.М., Сопко А.И.

Национальный медицинский университет им. акад. А.А. Богомольца, кафедра хирургии №4, г. Киев

В статье представлены мировой опыт комплексного лечения синдрома диабетической стопы и состояние проблемы на сегодняшний день. Показан сравнительный анализ результатов лечения в ведущих странах мира и возможности фармакотерапии с учетом возможностей отечественной фармацевтической индустрии. Представленные результаты показали широкие возможности таких препаратов, как лефлоцин в профилактике и лечении гнойно-септических осложнений синдрома диабетической стопы.

Вступление

Актуальность проблемы сахарного диабета (СД) обоснована всем известной в мире Декларацией Сент-Винсента, принятой в 1989 г. Именно в ней обращено внимание медиков всего мира на высокую заболеваемость СД и содержится призыв к пристальному изучению этой проблемы. Под этой Декларацией подписались практически все государства Европы [3]. Сахарный диабет в настоящее время становится одним из наиболее распространенных заболеваний. Количество больных в мире превышает 100 млн., ежегодно число их увеличивается на 5–7%, а каждые 12–15 лет удваивается [1]. За последние годы показатель заболеваемости СД в нашей стране увеличился практически вдвое – с 115,6 в 1993 г. до 228,1 на 100 тыс. населения – в 2006 г. [2].

В связи с этим в хирургических стационарах резко возросло число больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей с наличием гнойно-некротических изменений на стопах, которые

встречаются у 28,6–65% больных СД [4, 5, 6, 7, 8].

Развитие сосудистых поражений при сахарном диабете 2 типа (наиболее распространенном варианте СД) является настолько характерным, что послужило основанием для определения его как заболевания сердечно-сосудистой системы [9].

Диабетическая ангиопатия имеет место у подавляющего большинства данных больных. Ее последствиями являются полинейропатия, ретинопатия, нефропатия и трофические расстройства в нижних конечностях. Становится общепринятым рассматривать диабетическую ангиопатию и «диабетическую стопу» не как финал СД, а как его составляющие.

Частота ампутаций конечностей у больных сахарным диабетом в 15–30 раз превышает данный показатель в общей популяции и составляет 50–70% общего количества всех нетравматических ампутаций [10].

В США из 14 млн. больных сахарным диабетом у 2 млн. имеется

язвенное поражение стопы, которое в 50% наблюдений является причиной нетравматических ампутаций. В Великобритании расходы на лечение пациентов с поражением стопы при сахарном диабете превышают 220 млн. фунтов стерлингов в год [11]. Число высоких ампутаций по причине гнойно-некротических поражений (ГНП) нижней конечности при сахарном диабете в России за 1993 г. составило 11 240 [12].

За последнее десятилетие уделено большое внимание вопросам этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома диабетической стопы (СДС). Однако до настоящего времени остаются нерешенными вопросы лечения гнойно-некротических осложнений. Именно они приводят более чем в 83% наблюдений к ампутации на уровне голени и бедра с высокой (10–15%) послеоперационной летальностью [13, 14, 15–18].

Наличие многочисленных новых технологий и лекарственных препаратов, предложенных за последние годы, свидетельствует о многоком-



понентном механизме возникновения данного осложнения при СД. Сложность лечения больных с поражениями стопы выражается и в терминологической неопределенности: «диабетическая стопа» [19, 21, 23, 31], «стопа диабетика» [25, 37], «синдром диабетической стопы» [20, 27, 29, 30], «гнойно-некротические поражения стоп у больных с сахарным диабетом» [35, 27] – вот далеко не полный перечень названий, отражающих изменения стопы при сахарном диабете.

Согласно Сент-Винсентской декларации (1996) – программному документу ВОЗ, определяющему тактику ведения больных с сахарным диабетом, и «Международному соглашению по диабетической стопе» [32], синдром диабетической стопы трактуется как одно из хронических осложнений сахарного диабета, связанное с комплексом анатомо-функциональных изменений, приводящих к язвенно-некротическим процессам стопы, вплоть до возникновения диабетической гангрены.

Успехи фармакотерапии метаболических микро- и макроангиопатий, трофических поражений стоп связаны с получением новых данных о сосудистых расстройствах при СД [33, 26, 36]. Утолщение базальной мембраны, характерное для диабетической ангиопатии, прогрессирует по мере увеличения длительности заболевания. В связи с этим существовавшие ранее мнения об окклюзирующем характере микроангиопатии нижних конечностей, доминировавшие до 80-х годов XX в., в дальнейшем поставили под сомнение эти положения [26, 27, 28, 32]. Современные представления о сосудистых нарушениях при СД основываются на признании важного значения нарушений функции и структуры эндотелия микрососудов, повреждения его липопротеинами, оксидом азота (NO) и патологическими изменениями секреции простаглицлина, цитокинов и тканевого активатора пламиногена [21, 38]. В патогенез микроангиопатии существенный вклад вносит нарушение способности эритроцитов к

конформации, феномен их сладжирования.

По данным L.H. Kulleretal [41], пациенты с сочетанием СД, гипертонии и субклинических форм сердечно-сосудистой патологии характеризовались 12-кратным повышением риска возможного инсульта по сравнению с пациентами без СД и без гипертонии.

Наличие бессимптомных форм поражения сердечно-сосудистой системы является сильным независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при сочетании с имеющейся у больных СД гиперкоагуляцией и реологическими расстройствами.

Полученные нами данные согласуются с мнением большинства исследователей [39, 40] об отсутствии принципиальных различий между обычным ОААНК и ОААНК, развившимся при СД, хотя в последнем случае имеется ряд изложенных выше отличий, касающихся, главным образом, характера поражения сосудистой стенки и клинических проявлений артериальной недостаточности, связанных с сопутствующей нейропатией. Это позволяет сделать вывод о неправомерности термина «диабетическая макроангиопатия», претендующего на отдельную нозологическую форму.

Все успехи хирургического вмешательства невозможны без комплексной консервативной терапии с коррекцией нарушенных механизмов и звеньев в развитии данной патологии.

Совокупность многофакторных и многоуровневых вариантов поражения сосудистого русла при СД обуславливает необходимость как компенсации углеводного обмена, так и использование медикаментозных средств, улучшающих кровоток и восстанавливающих функцию эндотелия и систему гемостаза.

Комплексный подход к лечению больных СДС, направленный на коррекцию основных звеньев патогенеза данной патологии и включающий сочетанное применение ряда препаратов (тиоктовая кисло-

та, сулодексид, Латрен, Тивортин, витамины Е и С, полиоксидоний), адекватной антибактериальной, дезинтоксикационной и гипогликемической терапии, физиотерапевтических методов воздействия, позволяет минимизировать количество ампутаций нижних конечностей у больных СД, уменьшать сроки закрытия дефектов стоп.

Всем больным с момента поступления в стационар проводили комплексную консервативную терапию, направленную на компенсацию сахарного диабета, антибактериальную терапию с учетом чувствительности микрофлоры, терапию сопутствующих заболеваний, дезинтоксикационную терапию.

Основным залогом успеха хирургического вмешательства является адекватная антибактериальная, дезинтоксикационная и гипогликемическая терапия, применение различных физиотерапевтических методов воздействия.

У больных, которым антибактериальная терапия проводилась Лефлоцином® 500 мг во флаконах для внутривенного введения производства компании «Юрия-Фарм», нужно отметить его высокую эффективность в сравнении с принятыми до сих пор схемами антибиотикотерапии при комплексном лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей. Кроме того, чрезвычайно перспективным является проведение монотерапии, при которой препарат вводится 1–2 раза в сутки против 5–6 при других схемах лечения. Очень удобен внутривенный путь введения препарата, на данном этапе в большинстве развитых стран практически не используется внутримышечное введение антибиотиков. У 31 из 47 больных исследуемой группы антибактериальную терапию представилось возможным прекратить уже на 5-е сутки.

Из приведенных данных следует, что при довольно разнообразной бактериальной обсемененности ран к Лефлоцину® чувствительны все микроорганизмы, в то время как к цефтриаксону – наиболее распространенному на данном эта-

пе, многие представители флоры устойчивы.

Данные бактериологических исследований подтверждены клиническими данными – более быстрое очищение и заживление ран, что выразилось в сокращении сроков лечения в среднем на 2–4 суток, отсутствие необходимости в продолжительной антибактериальной терапии – как уже указано, при применении Лефлоцина® у большинства больных достаточно 5-дневного курса с дозировкой 500 мг 1 раз в сутки, в то время как цефалоспорины приходилось вводить 7–10 суток, нередко в сочетании с метронидазолом.

Побочных действий препарата не наблюдалось. В результате применения препарата лефлоцин 500 мг во флаконах для внутривенного введения производства компании «Юрия-Фарм» нужно отметить его высокую эффективность в сравнении с принятыми до сих пор схемами антибиотикотерапии при комплексном лечении абдоминальной инфекции. Как уже отмечено, у больных, которым проводилась антибиотикотерапия лефлоцином, не наблюдалось послеоперационных осложнений. Кроме того, чрезвычайно перспективным является проведение монотерапии, при которой препарат вводится 1–2 раза в сутки против 5–6 при других схемах лечения. Очень удобен внутривенный путь введения препарата, на данном этапе в большинстве развитых стран практически не используется внутримышечное введение антибиотиков.

Проблема борьбы с инфекционными болезнями усложняется тем, что антимикробные лекарственные средства быстро теряют эффективность, что обусловлено прежде всего формированием резистентных к антибиотикам возбудителей. Гнойно-воспалительные процессы мягких тканей ввиду распространенности их локализации имеют полимикробную этиологию, включающую ассоциации грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов. В последние годы с целью лече-

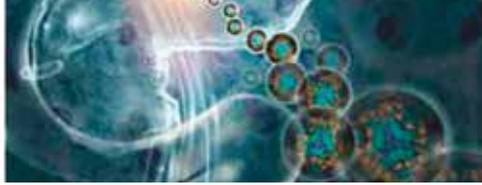
ния нагноительных процессов используется применение различных антибактериальных препаратов, однако в большинстве рекомендаций обычно приводятся антибиотики двух групп – цефалоспорины и полусинтетические пенициллины, причем последние – обязательно в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз. В настоящее время в лечение тяжелых гнойно-септических процессов в хирургических стационарах внедряются антибактериальные лекарственные средства группы фторхинолонов, что обусловлено их широким спектром антимикробной активности, хорошей переносимостью, относительно низкой токсичностью, а также возможностью лечить одновременно несколько очагов инфекции различной локализации. Длительное время наиболее распространенным из них являлся офлоксацин, однако среди возбудителей кожных инфекций преобладают грамположительные штаммы, устойчивые к простому офлоксацину. В отличие от других новых фторхинолонов, которые были получены путем химического синтеза, левофлоксацин, являясь левовращающим оптическим изомером офлоксацина, был выделен из рацемической формы последнего (офлоксацин является рацематом, состоящим из правовращающего микробиологически неактивного изомера, и левовращающего изомера, обладающего высокой антимикробной активностью, которая и определяла свойства офлоксацина как противомикробного препарата). Выделенный левовращающий изомер (левофлоксацин) оказался более активным соединением, имеющим более широкий антимикробный спектр, чем офлоксацин.

Другой важной проблемой является постоянный рост резистентности возбудителей к широко применяемым антибактериальным средствам, что заставляет клиницистов искать новые антибиотики, активные в отношении устойчивых микроорганизмов. В связи с этим важное значение имеет производимый одним из лидеров от-

ечественной фармацевтической промышленности – предприятием «Юрия-Фарм» препарат нового поколения Лефлоцин – инфузионный раствор, основным фармакологически активным веществом которого является левофлоксацин, относящийся к группе антибактериальных препаратов широкого спектра действия фторхинолонового ряда.

Согласно современной классификации левофлоксацин относится к III поколению хинолонов, характеризующихся широким спектром действия, аналогичных офлоксацину, однако превосходит его по активности в отношении грамположительных кокков. По сравнению с офлоксацином он обладает лучшим фармакологическим профилем, меньшей частотой развития побочных реакций и лучшей переносимостью. Механизм действия левофлоксацина подобен таковому других фторхинолонов. Он подавляет активность ДНК-гиразы, катализирует определенные этапы синтеза ДНК. Уникальность действия левофлоксацина обеспечивает его активность в отношении штаммов возбудителей, устойчивых к действию других групп антибактериальных препаратов. Лефлоцин зарекомендовал себя высокоэффективным и безопасным средством, при этом стоимость препарата существенно ниже стоимости его зарубежных аналогов.

В последние годы для лечения ряда инфекций стали использовать короткие курсы лечения левофлоксацином в высокой дозе. Они были предложены для повышения бактерицидной активности антибиотика, которая зависит от его концентрации, и снижения риска возникновения резистентности. В США такие курсы (прием левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р./сут. на протяжении 5 дней) официально одобрены для лечения больных старше 18 лет с внебольничной пневмонией (ВП), острым бактериальным синуситом (ОБС), а также с осложненными инфекциями мочевыводящих путей (ОИМП) и острым пиелонефритом (ОП) у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин.).



Попытки классифицировать фторхинолоны предпринимались неоднократно. В качестве классификационного критерия предлагали использовать сроки регистрации отдельных препаратов, спектр действия, показания к применению в клинике и другие параметры. Тем не менее, общепризнанной классификации фторхинолонов сегодня не существует.

В некоторых ситуациях трудности при классификации имеют объективные причины. Так, например, левофлоксацин представляет собой левовращающий изомер офлоксацина. С формальной точки зрения его следовало бы рассматривать вместе с ципрофлоксацином и офлоксацином. На практике он – препарат нового поколения. Левофлоксацин обладает повышенной активностью в отношении пневмококков, улучшенной фармакокинетикой (в связи с чем эффективен при назначении 1 р./сут.) и практически 100% биодоступностью при приеме внутрь (это позволяет проводить ступенчатую терапию – переводить больного с инъекционной формы антибиотика на пероральную – без какой-либо корректировки дозы). Наконец, левофлоксацин, по-видимому, – самый безопасный из фторхинолонов.

Способ применения левофлоксацина. Внутривенно левофлоксацин вводится путем медленной инфузии длительностью не менее 60–90 мин. (в зависимости от дозы). Таблетки антибиотика можно применять вне зависимости от приема пищи.

Независимо от пути введения препарата для предупреждения образования высококонцентрированной мочи следует обеспечить адекватную гидратацию организма.

У больных с нарушенной функцией почек, получающих левофлоксацин в дозе 750 мг, дозирование корректируется следующим образом. При клиренсе креатинина 20–49 мл/мин. препарат вводится по 750 мг каждые 48 ч.; при клиренсе креатинина 10–19 мл/мин., а также у пациентов, находящихся на гемодиализе или хроническом амбулаторном перитонеальном диа-

лизе, сначала вводится доза 750 мг, затем – по 500 мг каждые 48 ч.

У лиц старше 65 лет препарат применяют с осторожностью в случаях одновременного приема антиаритмических средств класса I-A или III (опасность удлинения интервала QT) и глюкокортикоидов (повышенный риск поражения сухожилий).

Риск возникновения резистентности. Применение коротких высокодозовых курсов левофлоксацина способствует не только повышению удобства при лечении, но и снижению риска возникновения резистентности по сравнению с использованием низких доз в течение более длительного периода времени (например, по 500 мг на протяжении 10 дней). Перечисленные сравнительные исследования высокодозовых коротких и традиционных курсов лечения левофлоксацином доказали, что эти режимы одинаково эффективны.

Заключение

На сегодняшний день наиболее эффективным и распространенным методом лечения поражений сосудов нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом является комбинированное лечение с применением ЧТБА (чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики) и инфраингвинального сосудистого шунтирования. Анализируя результаты, полученные различными исследователями, можно прийти к заключению, что ЧТБА у пациентов с синдромом ишемической ДС имеет большие перспективы. Учитывая тяжесть общего состояния таких пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, риск развития осложнений хирургического лечения, ЧТБА может рассматриваться как операция первого выбора, т.к. не требует применения общего наркоза, не сопровождается обширной операционной травмой. Перспективность ЧТБА как хирургического метода лечения будет возрастать с совершенствованием используемого инструментария, выполнением вмешательства на ранних стадиях облитерирующего заболевания нижних конечностей, более активным применением до-

полнительных терапевтических методов лечения, ГБО и высокоэффективных ангиотропных препаратов. Антибиотики в лечении СДС занимают одно из ведущих мест. Эмпирический подход к антибиотикотерапии в хирургическом стационаре является определяющим, по крайней мере, на начальном этапе лечения. От грамотного решения врача в выборе средств и методов стартовой терапии зависит самое главное – удастся ли остановить инфекционный процесс на начальной фазе его развития или же допустить его прогрессирование. Правильная врачебная тактика обуславливает возможность борьбы с внебольничной условно-патогенной микрофлорой, тогда как ее недостаточная эффективность приводит к пролонгации пребывания больного в стационаре и, соответственно, повышает риск присоединения внутригоспитальных патогенов, возможности борьбы с которыми более ограничены. Все сказанное имеет прямое отношение к осложненным внебольничным интраабдоминальным инфекциям, требующим не только оперативного лечения, но и назначения антибактериальных средств. При этом блестяще себя зарекомендовали отечественные препараты.

Левофлоксацин – фторхинолон с повышенной активностью в отношении пневмококков, который в отличие от ципрофлоксацина и офлоксацина рекомендуется для лечения инфекций дыхательных путей. Он обладает улучшенной фармакокинетикой (в связи с этим эффективен при назначении 1 р./сут.) и практически 100% биодоступностью при приеме внутрь (это позволяет проводить ступенчатую терапию – переводить больного с инъекционной формы антибиотика на пероральную – без какой-либо корректировки дозы). Левофлоксацин отличается высоким профилем безопасности, что выгодно отличает его от других фторхинолонов с повышенной антипневмококковой активностью. ■

Список литературы находится в редакции.

Сиофор: плеiotропные эффекты в реальной клинической практике



Моргунов Л.Ю.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва

Метформин (Сиофор®) – широко используемый пероральный сахароснижающий препарат для лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа. В статье приведен обзор информации о механизмах действия метформина, в том числе о его плеiotропных эффектах, обуславливающих возможность применения препарата при метаболическом синдроме, ожирении, синдроме поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезни печени и некоторых онкологических заболеваниях.

Сахарным диабетом (СД), по оценке IDF (International Diabetes Federation – Международная диабетическая федерация), в 2010 г. страдало 285 млн. взрослого населения, а к 2050 г., когда в мире будет насчитываться 8,4 млрд. человек, число больных может вырасти до 438 млн. Таким образом, диагноз СД можно будет поставить каждому 19-му человеку [1].

Ключевыми звеньями эффективного лечения СД остаются рациональное питание, физическая активность и контроль массы тела. К сожалению, у большинства пациентов с СД 2 типа добиться компенсации заболевания лишь этими мерами не удается [2]. Существующий алгоритм лекарственного лечения предполагает начать терапию с изменения образа жизни (диета + физические нагрузки) и приема препарата первой линии – метформина. Однако в последних рекомендациях препарат рассматривается как первоочередная мера на всех этапах компенсации углеводного обмена [3]. Метформин также является первым пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет.

На российском рынке хорошо зарекомендовал себя метформин, выпускаемый под коммерческим названием Сиофор®. Препарат снижает уровень глюкозы в крови за счет повышения чувствительности тканей к действию инсулина и улучшения усвоения глюкозы клетками, а также в результате угнетения глюконеогенеза в печени; замедляет всасывание углеводов из кишечника и тем самым уменьшает постпрандиальную гипергликемию, стабилизирует или снижает массу тела. Сиофор® нормализует липидный обмен: снижает концентрацию в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и не изменяет уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Метформин также позитивно влияет на свертывающую систему крови. При этом Сиофор® не вызывает развития гипогликемии.

В основе действия метформина лежит повышение превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте, увеличение связывания инсулина с рецепторами, экспрессии гена-транспортера глюкозы 1 (ГЛЮТ-1) и транспорта

глюкозы через мембрану в мышцах, транслокация ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 из плазменной мембраны к поверхностной мембране в мышцах. Основным механизмом действия Сиофора® направлен на преодоление инсулинорезистентности.

Интерес к метформину повысился после публикации в 1998 г. результатов исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – британское проспективное исследование сахарного диабета). Было показано, что в отличие от других противодиабетических препаратов (глибенкламида, хлорпропамида, инсулина) прием метформина способствует снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД, на 42%, общей смертности на 36%, риска инфаркта миокарда на 39%, инсульта на 41%. Кроме того, применение метформина уменьшило число приступов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения [4]. Уровень гликогемиоглобина (HbA_{1c}) в результате приема метформина снижался на 0,6–2,4% [5]. Достоинством метформина является его хорошая комбинируемость: при отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне моно-

терапии метформином, например вследствие нарушения секреторной активности бета-клеток, метформин можно комбинировать с препаратами сульфонилмочевины, меглитинидами, тиазолидиндионами, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторами дипептидилпептидазы 4. Эффективной также является комбинация метформина и инсулина: под воздействием метформина улучшается чувствительность тканей к инсулину, в результате чего доза инсулина снижается на 17–30%. При этом увеличения массы тела не отмечается [6].

Помимо гипогликемического действия метформин обладает рядом плейотропных эффектов. Так, в исследовании UKPDS отмечено, что препарат улучшает выживаемость пациентов с СД 2 типа. Показана роль метформина в коррекции липидных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом, эффективность в отношении снижения массы тела, а также в коррекции синдрома липодистрофии у пациентов с ВИЧ. Накоплены доказательства того, что метформин улучшает фертильность женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Кроме того, препарат тормозит процессы старения и является эффективным в подавлении механизмов воспаления. Метформин также продемонстрировал значимое воздействие на злокачественные опухоли и гематологические заболевания. По мнению авторов, применение препарата остается пока «неисследованной территорией» для медицинского сообщества [7]. Метаболический синдром является одной из наиболее приоритетных и социально значимых проблем медицины. Количество больных с метаболическим синдромом, по данным разных авторов, составляет 14–35% взрослого населения. При метаболическом синдроме развитие ишемической болезни сердца (ИБС) отмечается в три-четыре раза чаще, смертность от ИБС повышается в три раза, от ишемического инсульта – в два раза по сравнению с общей популяцией [8].

К проявлениям метаболического синдрома относят нарушение

углеводного обмена, артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию, повышение уровня мочевой кислоты в крови.

В основе формирования метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. У лиц с инсулинорезистентностью отмечается дисфункция эндотелия, нарушение активности системы коагуляции, повышение активности неспецифического генерализованного воспаления, изменение продукции некоторых цитокинов.

Показано, что лечение метформином способствует улучшению эндотелиальной функции и увеличению биодоступности оксида азота, усилению ответа на действие эндотелий-зависимых вазодилататоров, уменьшению содержания прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышению уровня адипонектина [4].

В последние годы появились данные о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о его роли в профилактике и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови [9].

В опубликованном мета-анализе 41 исследования, включавшего 3074 пациента с СД 2 типа, было показано, что терапия метформином (по сравнению с сахароснижающими препаратами других групп) способствует статистически достоверному снижению уровней ТГ, общего ХС и ЛПНП [10].

Кстати

Метформин представляет собой гипогликемическое средство из группы бигуанидов. Он появился на фармацевтическом рынке в 1957 г. – почти 60 лет назад! Одновременно предложенные для лечения СД бигуаниды буформин и фенформин приводили к развитию лактоацидоза с высокой частотой летальных исходов, что вызвало настороженное отношение ко всем препаратам этой группы. Тем не менее метформин

выдержал испытание временем и занял одно из ведущих мест среди препаратов для профилактики и лечения СД 2 типа

У пациентов с СД нередко развивается фибрилляция предсердий, которая ассоциирована с тяжелой коморбидностью и повышенной смертностью. Однако изучать влияние метформина на фибрилляцию предсердий стали не так давно. Тайваньскими учеными было проведено популяционное исследование использования метформина для профилактики развития фибрилляции предсердий у больных с СД, а также его влияния на индуцированную тахикардией миолиз и окислительный стресс в клетках предсердий. В работу было включено 645 710 пациентов с СД 2 типа, получавших сахароснижающую терапию. Пациенты, применявшие метформин, составили основную группу, пациенты, применявшие другие сахароснижающие препараты, – группу сравнения. Для изучения влияния метформина на риск фибрилляции предсердий была использована модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). В качестве маркеров миолиза изучались предсердные миоциты HL1, а также уровни тропонина и тяжелые цепи миозина. За 13 лет у 9983 пациентов развилась фибрилляция предсердий. Заболеваемость составила 1,5% (287 за 100 000 человеко-лет). После поправки на наличие сопутствующих заболеваний и прием медикаментов было установлено, что метформин достоверно предотвращает развитие фибрилляции предсердий у больных СД (отношение рисков (ОР) 0,81, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,86, $p < 0,0001$), значительно снижает степень стимуляции индуцированного миолиза и окислительного стресса. Таким образом, применение метформина было связано с меньшим риском развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа, что не отмечалось при использовании других противодиабетических препаратов [11].

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабили-

зация массы тела, а также уменьшение отложений висцерального жира. В разных исследованиях показано, что в зависимости от длительности приема метформина снижение массы тела у пациентов с метаболическим синдромом составило от 0,5 до 4,5 кг [12]. Данные американских исследователей подтвердили, что, несмотря на известный сахароснижающий эффект метформина, клинический интерес также представляет его использование для лечения ожирения. Долгосрочная программа по профилактике СД показала, что метформин снижает потребление пищи, что и является причиной уменьшения массы тела. Хотя влияние метформина на аппетит представляется многофакторным, значимым может быть воздействие как на регуляторные механизмы в гипоталамусе, так и на уровень лептина и чувствительность к инсулину. Кроме того, снижение массы тела может быть обусловлено изменениями циркадных ритмов пищеварения в желудочно-кишечном тракте и регуляцией окисления жиров, а также их депонирования в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [13].

Для оценки эффективности и безопасности метформина у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину российскими учеными было проведено шестимесячное пилотное исследование. В нем участвовало 26 пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью. Критерии включения: отсутствие терапии подагры, нормальная функция печени и почек, отказ от алкоголя. Доза препарата составляла 1500 мг/сут. Исследование включало изучение антропометрических и клинических характеристик, 24-часовой мониторинг артериального давления, исследование показателей мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы, липидного спектра.

На фоне терапии метформином у пациентов значительно снизился уровень глюкозы, инсулина и ХС ЛПНП, мочевой кислоты, выраженность инсулинорезистентности. Нормоурикемия достигнута у 11 больных, значительное сниже-

ние уровня мочевой кислоты – у 12 пациентов. У семи пациентов с достигнутой нормоурикемией не отмечалось в дальнейшем атак артрита. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с подагрой терапия метформином безопасна, уменьшает инсулинорезистентность, уровень мочевой кислоты и проявления суставного синдрома [14].

Немаловажную роль играет метформин и при гестационном СД (ГСД).

Изучение в естественных условиях транспорта метформина через плаценту, его связи с родоразрешением пациенток с ГСД, а также влияния на гликемию матери и ее массу тела стало целью исследования финских ученых. Больные (n=217) были рандомизированы на две группы: первая получала терапию метформином, вторая – инсулином. Концентрация метформина в сыворотке крови матери на 36-й неделе беременности и при рождении ребенка, а также в крови пуповины определялась методом масс-спектрометрии. Критериями оценки эффективности были вес ребенка при рождении, длительность беременности, рН артериальной пуповинной крови, неонатальная гипогликемия, прибавка веса пациенток во время беременности, уровень HbA_{1c} и фруктозамина. Медиана отношения концентрации метформина в пуповинной крови/сыворотке крови матери составила 0,73. Различий в массе тела детей при рождении в группах инсулина и метформина не отмечалось. Частота эпизодов неонатальной гипогликемии (p=0,92) и значения рН пупочной артерии (p=0,78) были сходными в обеих группах. Отклонений в здоровье матери и плода в группе метформина не зафиксировано [15]. Немецкие ученые проанализировали использование противодиабетических средств в лечении ГСД в период 2008–2012 гг. Адекватная коррекция нарушений углеводного обмена во время беременности представляется крайне важной, поскольку ГСД неблагоприятно воздействует на мать и плод. В ходе работы были обобщены данные 32 диabetологических центров. В анализ включили пациенток с ГСД.

После этого провели субанализ с акцентом на применение разных противодиабетических средств, а именно инсулина, метформина и сульфонилмочевины. Результаты показали, что медикаментозное лечение ГСД применяется чаще – в 30,8% случаев. При этом в течение пяти лет применение метформина значительно выросло. Так как метформин стали назначать чаще, инициаторы исследования предположили, что препарат рассматривается как безопасная и эффективная альтернатива инсулину [16].

Полученные результаты не противоречат данным испанских исследователей, которые оценивали материнскую и неонатальную безопасность метформина у пациенток с ГСД. Ретроспективно анализировались клинические данные с 2011 по 2012 г. 186 беременных, страдающих ГСД. Лечение метформином получали 32 пациентки, инсулином – 33, диетотерапию – 121. Статистических различий между диетотерапией и приемом метформина в отношении риска преждевременного прерывания беременности, недоношенности плода, преэклампсии, макросомии, частоты проведения кесарева сечения, потребности в неонатальной интенсивной терапии, врожденных пороков развития или неонатальных травм выявлено не было. При этом в группе метформина не было зарегистрировано аборт и перинатальной смертности. Данное ретроспективное исследование позволило предположить, что метформин является безопасным препаратом для лечения пациенток с ГСД. При этом терапия данным препаратом по сравнению с терапией инсулином или диетотерапией не была связана с более высоким риском осложнений у матери и плода [17]. Эффективность метформина по сравнению с инсулином при ГСД в достижении контроля гликемии и в отношении возможных неблагоприятных исходов у матери и новорожденного изучали китайские врачи. Ими был проведен мета-анализ шести рандомизированных клинических исследований с участием 1420 пациенток с ГСД. Полученные результаты свидетельствовали, что применение

метформина при ГСД не увеличивает риск развития неблагоприятных событий у матери и новорожденного, а также ассоциировано с меньшей прибавкой веса матери во время беременности [18].

Финские ученые провели исследование детей, рожденных пациентками с ГСД, получавшими во время беременности метформин (n=47) или инсулин (n=50). У детей 6, 12 и 18 месяцев оценивались масса тела, рост, двигательная активность, социальное и речевое развитие. Дети, матери которых получали лечение метформином, по сравнению с детьми, матери которых получали инсулин, оказались значительно выше ростом в возрасте 12 месяцев (76,9 против 75,6 см (95% ДИ 0,07–2,62)) и имели большую массу тела (10,47 против 9,85 кг (95% ДИ 0,04–1,20)); аналогичные различия показаны для возраста 18 месяцев (83,9 и 82,2 см (95% ДИ 0,22–3,02), 12,051 и 11,318 кг (95% ДИ 0,04–1,43) соответственно). Двигательная активность, социальное и речевое развитие в 18 месяцев у детей двух групп были одинаковыми. Таким образом, метформин оказался безопасным препаратом у пациенток, получавших его во время беременности [19].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является наиболее частой причиной хронических заболеваний (от жировой инфильтрации до развития терминальной стадии печеночной недостаточности). Высокая распространенность НЖБП была отмечена у пациенток с СПКЯ – одной из наиболее частых репродуктивных эндокринопатий у женщин в пременопаузе. Ожирение, в частности висцеральное, и резистентность к инсулину считаются основными факторами, влияющими на развитие НЖБП при СПКЯ. Кроме того, доказано, что избыток андрогенов, который является главной особенностью СПКЯ и напрямую связан с инсулинорезистентностью, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию НЖБП. Хотя стеатоз печени считается доброкачественным состоянием, у большинства пациентов на поздних стадиях возможно усугубление процесса, особенно

при избыточной массе тела, СПКЯ и НЖБП. Пациентки с СПКЯ при наличии ожирения и метаболического синдрома должны быть охвачены скринингом на предмет НЖБП, включающем оценку уровня сывороточных аминотрансфераз и стеатоза печени (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости). Соблюдение диеты и повышение физической активности являются наиболее приемлемым терапевтическим воздействием для пациенток с СПКЯ и НЖБП. В случае неэффективности данных мероприятий на первое место в лекарственной терапии выходит метформин [20].

Как известно, НЖБП характеризуется накоплением ТГ в гепатоцитах в отсутствие чрезмерного употребления пациентом алкоголя в анамнезе (от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ)). НАСГ может в конечном итоге прогрессировать с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Чаще всего стеатоз печени представляется локальным висцеральным заболеванием. Однако данные исследований свидетельствуют о повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди пациентов с НЖБП и/или НАСГ. Хотя патогенез НЖБП до конца не изучен, доказано, что инсулинорезистентность играет главную роль в ее развитии и прогрессировании. Исследования алжирских ученых показали, что метформин как сенситизатор инсулина улучшает течение НЖБП и связанный с ней метаболический статус. Метформин оказался эффективным в снижении активности ферментов печени [21].

Так как влияние сенситизаторов инсулина на функции печени и показатели метаболизма у пациентов с НЖБП до сих пор является предметом дискуссий, иранские ученые провели исследование воздействия терапии метформином на функции печени, липидный профиль, маркеры инсулинорезистентности и содержание жира в печени у пациентов с НЖБП. В двойном слепом клиническом исследовании участвовали больные, у которых

при УЗИ были обнаружены признаки жировой дистрофии печени (после исключения других причин ее изменений). В исследование было включено 80 пациентов (из них 68 мужчин), средний возраст – $35,27 \pm 7,98$ года. Пациентов рандомизировали в группы метформина в дозе 1 г/сут. и пиоглитазона 30 мг/сут.; препараты принимали в течение четырех месяцев. По окончании лечения обоими препаратами значительно уменьшились сывороточные уровни липидов, ХС, ЛПНП, индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) [22].

По данным итальянских ученых, распространенность НЖБП колеблется от 10–24% в общей популяции до 60–95% у пациентов с избыточной массой тела, составляя 28–55% у больных СД. Эти данные, а также доказательства патогенетической роли инсулинорезистентности в развитии данного заболевания стимулировали ученых к проведению нескольких клинических исследований, в которых метформин применялся у инсулинорезистентных больных НЖБП. Результаты показали, что метформин может быть полезным в лечении НЖБП и у пациентов, не страдающих СД. Однако разнородность исследований не позволила сделать окончательный вывод. Авторы предположили, что метформин может оказывать положительные тканеспецифические эффекты у пациентов с НЖБП независимо от его механизма действия как сенситизатора инсулина [23].

Бразильские ученые подтвердили эффективность долгосрочной терапии метформином у подростков с клинико-инструментальными признаками стеатоза печени и инсулинорезистентностью. Подростки, страдающие ожирением (n=35), были рандомизированы на две группы. Терапия в первой группе предусматривала изменение образа жизни и прием метформина, во второй – изменение образа жизни и прием плацебо. Масса висцерального и подкожного жира и степень стеатоза определялись с помощью УЗИ. У исследуемых брали образцы крови для

определения уровня глюкозы, инсулина, оценки инсулинорезистентности и АЛТ. Была отмечена положительная корреляция между степенью стеатоза и показателями инсулина и индекса НОМА-IR. Долгосрочная терапия метформинном способствовала снижению массы тела, уровня инсулина, индекса НОМА-IR, висцерального жира. Метформин оказался значительно более эффективным в отношении улучшения как клинических параметров, так и лабораторно-инструментальных показателей, связанных с ожирением и стеатозом [24].

Одно из рандомизированных проспективных исследований, проведенных в Италии, подтвердило эффективность добавления низких доз метформина к диетотерапии у больных НЖБП, не страдающих СД. Авторы провели шестимесячное исследование у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, имеющих ультразвуковую картину стеатоза печени. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа (n=25) получала метформин (1 г в день) плюс диетотерапию, вторая (n=25) – только диетотерапию. В конце исследования доля пациентов с эхографическими признаками жировой дистрофии печени уменьшилась как в группе метформина (p<0,0001), так и в группе диетотерапии (p=0,029). Кроме того, в обеих группах значительно снизились индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (p<0,001). Уровень глюкозы натощак, индекс НОМА-IR и содержание в сыворотке крови адипонектина уменьшились у всех пациентов, но эти изменения достигли статистической значимости только в группе метформина. В группе метформина индекс НОМА-IR снизился с 3,3±1,6 до 2,4±1,2 (p=0,003), в то время как в группе диетотерапии – с 3,2±1,6 до 2,8±1,1 (недостаточно). Количество пациентов с постпрандиальной гипергликемией уменьшилось с 35 до 5% (p=0,04) в группе метформина и с 32 до 12% (недостаточно) в группе диетотерапии. Исходно около 40% пациентов в обеих группах имели метаболический синдром. Их доля в группе метформина снизилась до 20% (p=0,008), в группе диетотера-

пии – до 32%. Таким образом, метформин оказался более эффективным в отношении нормализации не только метаболических параметров, но и клинических проявлений у данной категории пациентов [25].

Трудно переоценить роль метформина в лечении СПКЯ. Исследователи из Великобритании проанализировали статьи (до октября 2013 г. включительно), посвященные применению метформина во время беременности, для лечения бесплодия, СПКЯ и гинекологических раков.

Авторы отметили, что метформин не всегда используется по прямому назначению. Так, его применяют для лечения гирсутизма, акне и инсулинорезистентности при СПКЯ, несмотря на то что доказательства в отношении его антиандрогенных эффектов противоречивы. Препарат также используется для улучшения овуляции у пациенток с СПКЯ как самостоятельно, так и в сочетании с кломифена цитратом.

Метформин также представляется эффективным и безопасным препаратом для лечения ГСД, в частности у пациенток с избыточной массой тела.

Одно из исследований с двухлетним периодом наблюдения показало, что дети, рожденные от матерей, принимавших метформин, имеют меньшую массу висцерального жира, что делает их менее подверженными риску развития инсулинорезистентности в будущем. Сделанные выводы вызвали интерес к использованию метформина у беременных, страдающих ожирением, но не страдающих СД.

В настоящее время проводятся клинические исследования с целью выяснить, отразится ли профилактический прием метформина на частоте ГСД и степени прироста массы тела во время беременности. Полагают, что дети, рожденные пациентками с ожирением, принимающими метформин, также будут иметь лучшие метаболические показатели. Эпидемиологические исследования связывают эффект метформина с уменьшением риска рака, в том числе эндометрия. В настоящее время проводятся клинические исследования

противоракового действия метформина: определяют потенциал препарата как для профилактики рака, так и для адъювантной терапии [26]. Имеются данные и более ранних исследований. Так, работа, проводившаяся в Пакистане с 2004 по 2008 г., была посвящена влиянию терапии метформинном на уровень лептина у пациенток с СПКЯ. В исследовании приняло участие 170 больных, получавших терапию метформинном. Доза препарата составляла 500 или 1500 мг в день, прием осуществлялся в течение трех или шести месяцев. После проведенной терапии отмечено значительное снижение биохимических показателей, таких как глюкоза натощак, инсулин и лептин. Было показано, что для лечения СПКЯ лучшей схемой является шестимесячный прием метформина в дозе 1500 мг в сутки [27].

Мета-анализ клинических исследований, посвященных эффективности метформина у беременных с СПКЯ, включал восемь исследований, в которых участвовало 1106 пациенток. Суммированное отношение шансов (ДИ 95%) при применении метформина у пациенток с СПКЯ и невынашиванием беременности составило 0,32 (0,19–0,55), 0,37 (0,25–0,56) для ГСД, 0,53 (0,30–0,95) для преэклампсии и 0,30 (0,13–0,68) для преждевременных родов. Таким образом, риски вышеуказанных состояний достоверно снизились у беременных, получавших метформин. При этом увеличение частоты побочных эффектов было недостоверным [28].

Итальянские ученые полагают, что метформин, влияя на инсулинорезистентность и уровень инсулинемии, одновременно способен снижать продукцию андрогенов, что приводит к нормализации менструального цикла и повышению вероятности овуляции. Современные рекомендации эндокринологических сообществ предлагают использовать метформин в подростковом возрасте, особенно при избытке массы тела. Однако препарат не следует применять в качестве терапии первой линии для коррекции овуляторной дисфункции у взрослых с СПКЯ, есть данные, что предварительное

назначение метформина может способствовать овуляции в ответ на терапию кломифена цитратом [29].

Целью исследования, проведенного в Боснии и Герцеговине, была оценка эндокринных изменений у пациенток с СПКЯ, которых ранее лечили метформином. В исследование было включено 100 женщин в возрасте 20–40 лет. Было продемонстрировано, что лечение метформином через шесть и 12 месяцев приводит к значительному снижению массы тела, ИМТ, окружности талии, уровня инсулина и индекса НОМА-IR ($p=0,0001$). Отмечалось также значительное снижение концентрации пролактина, тестостерона и эстрадиола ($p=0,0001$). Метформин не влиял на уровень тиреотропного гормона. Показано также значимое снижение уровней С-реактивного белка (СРБ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ЛГ/ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата и прогестерона ($p=0,0001$).

Терапия метформином сопровождалась восстановлением менструального цикла у большинства пациенток. Исходно в наблюдаемой группе было 69% пациенток с олигоменореей, аменореей или полименореей. После 12 месяцев лечения только у 20% пациенток с СПКЯ отмечался нерегулярный менструальный цикл ($p=0,0001$). Уменьшились явления гирсутизма. При этом в течение первых шести месяцев лечения у девяти участниц исследования наступила беременность ($p=0,0001$), а в течение следующих шести месяцев лечения – еще у двух ($p=0,317$). Анализ с применением модели множественной регрессии показал, что наличие ановуляции у пациенток с СПКЯ напрямую связано с ИМТ, окружностью талии, уровнем ФСГ и возрастом. Инсулинорезистентность достоверно коррелировала с ИМТ, уровнем ХС, прогестерона и гирсутизмом. Наиболее значимыми факторами прогноза потребности в длительном лечении метформином оказались уровень тестостерона, прогестерона, ФСГ, СРБ и наличие ановуляции [30].

Ученые из Саудовской Аравии

изучали влияние разных методов терапии на массу тела у пациенток с СПКЯ. В работе приняло участие 20 здоровых женщин и 180 женщин с СПКЯ. Их разделили на три группы. Первая группа получала кломифена цитрат в дозе 100 мг в сутки со 2-го по 6-й день менструации плюс гонадотропин с 3-го по 13-й день. Вторая группа дополнительно получала 850 мг метформина два раза в день, третья – корректирующую диету. Оценивались клинические симптомы, менструальный цикл, гирсутизм, уровень глюкозы крови, ИМТ, соотношение окружность талии/окружность бедер, уровень инсулина, других гормонов и липидов до и после лечения. В группах метформина и диетотерапии произошло значительное уменьшение уровня инсулина натощак и глюкозы (соотношение уровня инсулина и индекса НОМА-IR). В этих группах также значительно снизились уровень липидов, тестостерона, пролактина в крови, соотношение ЛГ/ФСГ. Индекс НОМА-IR был значительно выше у пациенток с СПКЯ. Он положительно коррелировал с уровнем тестостерона, эстрадиола, ТГ, общего ХС и ХС ЛПНП и отрицательно с уровнем ХС ЛПВП и ФСГ.

Терапия метформином (по сравнению с гормональной монотерапией) способствовала снижению массы тела [31].

В последнее время особое внимание уделяется риску развития рака у пациентов с СД 2 типа, получающих лечение различными сахароснижающими препаратами. Недавно опубликованные данные о влиянии метформина на развитие рака позволяют взглянуть на проблему с оптимизмом. Оказалось, что метформин снижает риск развития некоторых видов рака при СД 2 типа. Демографические исследования свидетельствуют, что метформин снижает частоту развития рака и смертность от него у больных СД. Для лучшего понимания механизмов действия препарата в отношении противоопухолевой активности метформин должен быть изучен как новый противоопухолевый препарат в комбинации с химиотерапией [32].

Как показало недавно проведенное исследование, прием метформина связан со снижением риска развития некоторых видов рака, в том числе поджелудочной железы. Авторы оценивали влияние метформина на риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа. В исследовании приняло участие 536 пациентов с диагностированным раком поджелудочной железы и 869 пациентов из группы контроля, обследованных с 2006 по 2011 г. Связь между приемом метформина и риском развития рака поджелудочной железы оценивали с помощью метода логистической регрессии, скорректированной методом максимизации апостериорной оценки. Был сделан вывод: использование метформина не связано с риском развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа (скорректированное ОР 1,01 (95% ДИ 0,61–1,68)). В общей популяции ($n=1405$) с включением лиц без СД в группу контроля риск развития рака поджелудочной железы оказался обратно пропорциональным длительности СД ($p<0,001$).

Полученные результаты на основе исследования «случай – контроль» позволили предположить, что применение метформина снижает риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа и не влияет на связь между СД 2 типа и риском развития рака поджелудочной железы [33]. Изучение связи между диабетом и раком поджелудочной железы позволило выработать стратегию их профилактики и раннего выявления.

Большее количество смертей среди всех смертей от гинекологических злокачественных опухолей приходится на рак яичников. Чтобы преодолеть ограничения в применении существующих противораковых препаратов, необходимо использовать другую стратегию лечения. Как показали результаты работы южнокорейских ученых, в отношении многих видов злокачественных опухолей, в том числе рака яичников, метформин – один из самых применяемых противодиабетических препаратов, поскольку обладает как химиопрофилактической, так

и противораковой эффективностью. Он снижает онкозаболеваемость и повышает общую выживаемость. Таким образом, «метаболическое перепрограммирование» раковых и стволовых клеток, управляемые генетические изменения при канцерогенезе и прогрессировании рака, также можно рассматривать как терапевтическую мишень для метформина [34].

Целью одной из последних работ американских ученых явилось использование электронных медицинских записей и автоматизированных методов для оценки эффективности применения метформина в отношении снижения смертности от рака. Анализировались данные за 1995–2010 гг. Когорта исследуемых составила 32 415 человек (медицинский центр Университета Вандербильт) и 79 258 человек (клиника Мэйо). Отдельно выделили пациентов с СД 2 типа, а также схемы их лечения. Летальность от всех причин (95% ДИ) оценивалась с использованием модели пропорционального риска. Эффективность терапии метформином определяли с учетом возраста на момент постановки диагноза, пола, расы, ИМТ, курения, использования инсулина, морфологии рака и неонкологического индекса коморбидности Чарлсона. Среди больных раком (клиника Вандербильта) терапия метформином была ассоциирована с 22%-ным снижением общей смертности по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ОР 0,78 (95% ДИ 0,69–0,88)). У больных СД прием метформина был ассоциирован с 23%-ным улучшением выживаемости по сравнению с пациентами без СД (ОР 0,77 (95% ДИ 0,71–0,85)). Данные исследования продемонстрировали снижение смертности от рака молочной железы, толстой кишки, легких и простаты у пациентов, получавших метформин, что позволило предположить высокий потенциал метформина в качестве химиотерапевтического препарата для пациентов с различными формами рака [35]. Швейцарские ученые подтвердили, что использование метформина связано с уменьшением риска некото-

рых видов рака головы и шеи. Они провели исследование «случай – контроль» с участием пациентов в возрасте до 90 лет с данным диагнозом с 1995 по 2013 г. Пациенты в парах «случай – контроль» были подобраны по возрасту, полу, ИМТ, статусу курения, употреблению алкоголя и сопутствующим заболеваниям. Окончательные анализы скорректированы по ИМТ, курению и СД. Исследователи подтвердили, что долгосрочное применение метформина снижает риск рака гортани (скорректированное ОР 0,41 (95% ДИ 0,17–1,03)) [36].

Канадские ученые доказали, что СД может повышать риск развития рака, а также быть связан с неблагоприятными исходами онкопроцессов. При этом метформин позволяет снизить риск развития рака, однако его влияние на уровень смертности остается неясным. Авторы изучили информацию в базах данных EMBASE (Evidence Based Medicine) и MEDLINE (MEDlars onLINE) с целью оценки влияния терапии метформином на показатели смертности от рака среди больных СД. Оценивалось ОР при применении метформина для всех причин смерти, в том числе от рака. В мета-анализ вошло 21 наблюдательное исследование. Терапия метформином коррелировала со снижением смертности от всех причин (ОР 0,73 (95% ДИ 0,64–0,83)) и специфической смертности, связанной с онкологическими заболеваниями (ОР 0,74 (95% ДИ 0,62–0,88)). Анализ подгрупп показал, в частности, значительное снижение смертности от рака толстой кишки (четыре исследования) (ОР 0,65 (0,56–0,76)). Таким образом, терапия метформином на момент постановки диагноза «рак» может быть связана со снижением риска смерти от рака [37].

Известно, что метформин имеет ряд противопоказаний к применению. Однако результаты, полученные американскими учеными при анализе баз данных MEDLINE и PubMed с 1950 по 2013 г. (изучены одно рандомизированное контролируемое исследование, один мета-анализ, одно исследование

«случай – контроль» и три проспективных исследования, представляющих около 150 000 пациентов), показали, что метформин безопасен для больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Частота лактоацидоза является низкой и не превышает таковую у больных СД, принимавших препараты сульфонилмочевины. Кроме того, у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью при приеме метформина снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от всех причин, любого ацидоза и тяжелой инфекции. Авторы опровергли исторически сложившиеся противопоказания в отношении пациентов с нарушениями функции почек и предположили, что риск связанного с метформином лактоацидоза является низким при легкой и умеренной почечной недостаточности и аналогичен риску у пациентов с СД 2 типа, получавших терапию другими сахароснижающими препаратами. Благодаря воздействию метформина на снижение риска микрососудистых и макрососудистых осложнений препарат целесообразно использовать в лечении СД 2 типа как можно дольше, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной тяжести, если, конечно, нет других противопоказаний. Уменьшение дозы препарата необходимо, если скорость клубочковой фильтрации составляет от 30 до 45 мл/мин./1,73 м², а отмена препарата – если скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин./1,73 м² [38].

В заключение надо отметить, что метформин обладает большим количеством полезных эффектов и может безопасно применяться при наличии разных сопутствующих заболеваний у пациентов с СД 2 типа. Результаты современных исследований открывают большие перспективы для дальнейшего использования метформина.

Информация о препаратах может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед назначением упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией. ■

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas. 4th Edition, 2009.
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические проблемы сахарного диабета в России // Сахарный диабет. 2000. №3. С. 56–58.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-е изд. М., 2013.
4. Мкртумян А.М. Профилактика сахарного диабета типа 2 // Справочник поликлинического врача. 2006. №3. С. 17–22.
5. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes // Diabetes Metab. 2013. Vol. 39. №3. P. 179–190.
6. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // Diab. Vasc. Dis. res. 2008. Vol. 5. №3. P. 157–167.
7. Mahmood K., Naeem M., Rahimnadjad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug // Eur. J. Intern. Med. 2013. Vol. 24. №1. P. 20–26.
8. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // Diab. Vasc. Dis. res. 2006. Vol. 3. №3. P. 147–158.
9. De Aquiar L.G., Bahia L.R., Villela N. et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. №5. P. 1083–1089.
10. Viollet B., Guigas B., Garcia N.S. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // Clin. Sci. (Lond.). 2012. Vol. 122. №6. P. 253–270.
11. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J. et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies // Cardiovasc. Diabetol. 2014. Vol. 13. №1. P. 123.
12. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. №1. P. 25–33.
13. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2014. Vol. 21. №5. P. 323–329.
14. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Использование метформина (Сиофора) у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину (результаты пилотного 6-месячного исследования) // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. №12. С. 44–49.
15. Tertti K., Laine K., Ekblad U. et al. The degree of fetal metformin exposure does not influence fetal outcome in gestational diabetes mellitus // Acta Diabetol. 2014.
16. Heilmaier C., Thielscher C., Ziller M. et al. Use of antidiabetic agents in the treatment of gestational diabetes mellitus in Germany, 2008–2012 // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014. Vol. 40. №6. P. 1592–1597.
17. Marques P., Carvalho M.R., Pinto L., Guerra S. Metformin safety in the management of gestational diabetes // Endocr. Pract. 2014. P. 1–21.
18. Su D.F., Wang X.Y. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 104. №3. P. 353–357.
19. Ijas H., Vaarasmaki M., Saarela T. et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months // BJOG. 2014.
20. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. №26. P. 8351–8363.
21. Rouabhia S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 8. №4. P. 343–349.
22. Razavizade M., Jamali R., Arj A. et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial // Hepat. Mon. 2013. Vol. 13. №5. P. e9270.
23. Mazza A., Fruci B., Garinis G.A. et al. The role of metformin in the management of NAFLD // Exp. Diabetes Res. 2012. 2012:716404.
24. Tock L., Damaso A.R., de Piano A. et al. Long-term effects of metformin and lifestyle modification on nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents // J. Obes. 2010.
25. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A. et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study // Int. J. Obes (Lond.). 2010. Vol. 34. №8. P. 1255–1264.
26. Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications // Hum. Reprod. Up-date. 2014.
27. Irfan A., Mughal I.A., Jalali S. Effect of metformin hydrochloride in correcting hyperinsulinemia and high leptin levels in treatment of infertile polycystic patients // J. Ayub Med. Coll. Abbottabad. 2013. Vol. 25. №1–2. P. 8–11.
28. Zheng J., Shan P.F., Gu W. The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of clinical trials // J. Endocrinol. Invest. 2013. Vol. 36. №10. P. 797–802.
29. Renato P. Metformin in women with PCOS, Pros // Endocrine. 2014.
30. Velija-Asimi Z. Evaluation of endocrine changes in women with the polycystic ovary syndrome during metformin treatment // Bosn. J. Basic Med. Sci. 2013. Vol. 13. №3. P. 180–185.
31. Al-Nozha O., Habib F., Mojaddidi M., El-Bab M.F. Body weight reduction and metformin: Roles in polycystic ovary syndrome // Pathophysiology. 2013. Vol. 20. №2. P. 131–137.
32. Hajjar J., Habra M.A., Naing A. Metformin: an old drug with new potential // Expert Opin. Investig. Drugs. 2013. Vol. 22. №12. P. 1511–1517.
33. Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study // Int. J. Cancer. 2014.
34. Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer // Biomed Res. Int. 2014.
35. Xu H., Aldrich M.C., Chen Q. et al. Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality // J. Am. Med. Assoc. 2014.
36. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis // Diabetes Obes. Metab. 2014.
37. Lega I.C., Shah P.S., Margel D. et al. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2014.
38. Lu W.R., Defilippi J., Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment // Ann. Pharmacother. 2013. Vol. 47. №11. P. 1488–1497.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 46/2014, стр. 22–31.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Сиофор® 1000

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15.08.2012 г. №616

Торговое название

Сиофор®1000

МНН

Метформин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 1000 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – метформина гидрохлорида 1000 мг (что соответствует 780 мг метформина), вспомогательные вещества: состав ядра: гипромеллоза, повидон (K25), магния стеарат, состав оболочки: гипромеллоза (5 мПа с), макрогол 6000, титана диоксид (E171).

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, продолговатой формы с клиновидным углублением «snap-tab» на одной и риски на другой стороне, почти без запаха.

Таблетку можно разделить на две равные части.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Бигуаниды
Код АТХ A10BA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема метформина гидрохлорида внутрь t_{max} составляет 2,5 часа. Абсолютная биодоступность равна 50-60%. После приема внутрь неабсорбированная фракция, выделяемая из кала, составила 20-30%.

Всасывание метформина после приема внутрь имеет насыщаемый и неполный характер. Предполагается, что фармакокинетика всасывания метформина нелинейна.

При стандартных дозах и схемах применения метформина гидрохлорида равновесная концентрация в плазме достигается в течение 24-48 часов и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В контролируемых клинических исследованиях максимальный уровень метформина в плазме (C_{max}) не превышал 4 мкг/мл при использовании максимальных доз.

Пища сокращает степень и немного скорость всасывания метформина. После применения метформина гидрохлорида в дозе 850 мг наблюдалось уменьшение максимальной концентрации в плазме на 40%, площади под кривой (AUC) на 25% и увеличение времени достижения максимальной концентрации на 35 минут.

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительное. Метформина гидрохлорид проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови меньше максимальной концентрации в плазме и достигается примерно в то же время. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичную камеру распределения. Средний объем распределения (V_d) составляет от 63 до 276 л.

Метаболизм

Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов в организме человека не обнаружено.

Выведение

Почечный клиренс метформина превышает 400 мл/мин, что свидетельствует о его выведении за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь период полувыведения приблизительно равен 6,5 часа.

При нарушении функции почек почечный клиренс сокращается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивая период полувыведения, что приводит к повышению уровня метформина в плазме.

Дети и подростки:

Исследование с однократным введением. После однократного введения детям метформина гидрохлорида в дозе 500 мг детям полученные фармакокинетические характеристики были сходны с показателями здоровых взрослых.

Исследование с многократным введением. Проведено только одно исследование. После многократного введения метформина гидрохлорида детям в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней наблюдалось сокращение максимальной концентрации в плазме (C_{max}) и общего воздействия (AUC₀₋₁₂) примерно на 33% и 40% соответственно по сравнению с больными диабетом взрослыми, которые получали многократно препарат в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза препарата подбирается индивидуально на основании содержания глюкозы в крови, клиническая значимость приведенных данных невелика.

Фармакодинамика

Сиофор®1000 принадлежит к группе бигуанидов, он обладает антигипергликемическими свойствами и способствует снижению уровня глюкозы в плазме как натощак, так и после еды. Препарат не стимулирует выработку инсулина, поэтому не вызывает гипогликемию.

Действие метформина – активного вещества Сиофор®1000 обусловлено тремя механизмами:

- (1) сокращением выработки глюкозы в печени за счет подавления глюконеогенеза и гликогенолиза;
- (2) в мышцах за счет повышения чувствительности к инсулину, улучшения захвата глюкозы периферическими тканями и утилизации;
- (3) замедления всасывания глюкозы в кишечнике.

Метформин – активное вещество Сиофор®1000 стимулирует внутриклеточный синтез гликогена за счет воздействия на гликогенсинтазу и улучшает функциональную активность всех известных на сегодняшний день видов транспортеров глюкозы (GLUT).

У человека, независимо от влияния на содержание глюкозы в крови, метформин-активное вещество Сиофор®1000 оказывает благоприятное воздействие на обмен жиров. Об этом свидетельствуют результаты среднесрочных и длительных контролируемых клинических исследований: в терапевтических дозах метформин – активное вещество Сиофор®1000 способствовал снижению уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов.

Клиническая эффективность

В ходе проспективного рандомизированного исследования UKPDS (Соединенное Королевство Предполагаемое Исследование Диабета) установлено, что препарат обеспечивает длительный и интенсивный гликемический контроль у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа.

По результатам контролируемых клинических исследований одногодичного использования препарата у небольшого числа детей в возрасте



10–16 лет, эффективность была такой же, как у взрослых.

Показания к применению

- лечение сахарного диабета 2 типа, особенно с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки.

- У взрослых Сиофор®1000 можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с другими противодиабетическими препаратами для приема внутрь, а также с инсулином.
- У детей с 10-летнего возраста и подростков Сиофор®1000 можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.

Способ применения и дозы

Взрослые

Монотерапия

Стандартная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Сиофор® 2–3 раза в сутки во время или после еды.

Через 10-15 дней дозу следует скорректировать на основании содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

У больных, получающих Сиофор® в высоких дозах (2–3 г в сутки), возможна замена двух таблеток дозировкой 500 мг на одну таблетку препарата Сиофор®1000.

Максимальная рекомендуемая доза Сиофор®1000 составляет 3 г в сутки в 3 приема.

При переходе с другого противодиабетического лекарственного препарата следует прекратить прием последнего и начать принимать Сиофор® в указанной выше дозе.

Совместное применение с инсулином

Сиофор®1000 и инсулин можно применять совместно для улучшения гликемического контроля. Сиофор® назначают в стандартной начальной дозе 500 мг или 850 мг 2–3 раза в сутки, а дозу инсулина определяют на основании содержания глюкозы в крови.

Пожилые пациенты

Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу Сиофор®1000 определяют на основании определения уровня креатинина в крови. Необходима регулярная оценка состояния почек.

Дети и подростки

Монотерапия и совместное применение с инсулином

- Сиофор®1000 можно применять у детей с 10-летнего возраста и у подростков.
- Стандартная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Сиофор® 1 раз в сутки во время или после еды.

Через 10-15 дней дозу следует скорректировать на основании содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная рекомендуемая доза Сиофор®1000 составляет 2 г в сутки в 2–3 приема.

Инструкция по применению

Благодаря «snap-tab» форме таблетку, покрытую оболочкой, можно разделить, как и другие таблетки, двумя руками, а можно положить на плоскую твердую поверхность боком широкой насечкой вниз и нажать большим пальцем.

Побочные действия

Очень часто $\geq 1/10$

- тошнота, рвота, диарея, боли в животе и потеря аппетита. Эти нежелательные явления часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самостоятельно. С целью их профилактики дозу Сиофор®1000 рекомендуется распределять на 2–3 приема во время или после еды. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто $\geq 1/100$, $< 1/10$

- нарушение вкуса

Очень редко $< 1/10\ 000$

- кожные реакции: покраснение, зуд, крапивница
- уменьшение всасывания витамина В12 и снижение его уровня в сыворотке при длительном применении метформина гидрохлорида. Это обстоятельство следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии
- лактат-ацидоз
- отдельные сообщения о нарушении биохимических показателей функции печени или о гепатите, проходящих после отмены метформина гидрохлорида.

Противопоказания

- гиперчувствительность к метформину гидрохлориду или вспомогательным веществам
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома
- почечная недостаточность или дисфункция (клиренс креатинина < 60 мл/мин)
- острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек (дегидратация, серьезное инфекционное заболевание, шок)
- острое или хроническое заболевание, способное вызвать тканевую гипоксию (сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок)
- печеночная недостаточность
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм

Лекарственные взаимодействия

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

Алкоголь

Риск развития лактат-ацидоза увеличивается при острой алкогольной интоксикации, особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности.

Употребления алкоголя и применения спиртосодержащих лекарственных препаратов следует избегать.

Йодсодержащие контрастные вещества

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к почечной недостаточности, в результате чего в организме накапливается Сиофор®1000 и повышается риск развития лактат-ацидоза. Сиофор®1000 не следует принимать в течение 48 часов до и после введения йодсодержащих контрастных веществ; возобновлять прием препарата можно только после подтверждения нормальной работы почек.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Лекарственные средства, способные вызывать гипергликемию, например, глюкокортикоиды (для системного или местного применения) и симпатомиметики

Уровень глюкозы в крови в этом случае рекомендуется контролировать чаще, особенно в начале лечения. При необходимости дозу метформина гидрохлорида, применяемого в комбинации с подобными лекарственными средствами, следует скорректировать.

Диуретики, особенно петлевые

Могут увеличивать риск лактат-ацидоза, так как они способны снижать функцию почек.

Особые указания

Лактат-ацидоз

Лактат-ацидоз – редкое, но серьезное (с высокой смертностью при отсутствии своевременного лечения) нарушение обмена веществ, причиной которого может стать накопление метформина. Описанные случаи развития лактат-ацидоза у пациентов, полу-

чавших метформина гидрохлорид, наблюдались преимущественно у больных диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Профилактика лактат-ацидоза предполагает определение всех сопутствующих факторов риска, таких как плохо контролируемый диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с гипоксией.

Клинические проявления

Следует учитывать возможность развития лактат-ацидоза при наличии неспецифических симптомов, например мышечных спазмов, нарушений со стороны пищеварительного тракта, таких как боли в животе, и выраженной слабости.

Лактат-ацидоз характеризуется одышкой, болями в животе и гипотермией, переходящей в кому. Диагноз подтверждается такими лабораторными показателями, как уменьшение рН крови, уровень лактата в плазме выше 5 ммоль/л, увеличение анионного интервала и соотношения лактата и пирувата. При подозрении на лактат-ацидоз прием метформина гидрохлорида следует прекратить, а больного немедленно госпитализировать.

Функция почек

Поскольку Сиофор®1000 выводится почками, следует определять уровень сывороточного креатинина перед началом лечения, а затем регулярно:

– не менее одного раза в год у больных с нормальной функцией почек;
– не менее 2–4 раз в год у больных с уровнем сывороточного креатинина нижней границы нормы, а также у пожилых пациентов.

Нарушение функции почек у пожилых пациентов развивается часто и бессимптомно. Особую осторожность следует соблюдать в тех случаях, когда возникает риск нарушения функции почек, например при назначении антигипертензивных или мочегонных средств и в начале терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Введение йодсодержащих контрастных веществ

Поскольку внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ при рентгенологических исследованиях может привести к почечной недостаточности, метформина гидрохлорид не следует принимать до и во время указанной процедуры, а также в течение 48 часов после нее; возобновлять прием препарата можно только после подтверждения нормальной функции почек.

Хирургическое вмешательство

Применение Сиофор®1000 необходимо прекратить за 48 часов до плановой операции под общим наркозом, со спинальной или эпидуральной анестезией. Продолжать терапию следует после возобновления перорального питания или не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства при условии подтверждения нормальной функции почек.

Дети и подростки

Перед применением Сиофор®1000 следует подтвердить диагноз сахарный диабет 2 типа. Сиофор®1000 не заменяет диету и ежедневные физические упражнения – эти виды терапии необходимо совмещать в соответствии с рекомендациями.

В ходе одногодичных контролируемых клинических исследований влияния метформина гидрохлорида – активного вещества Сиофор®1000 на рост и развитие, а также половое созревание не наблюдалось, но данные по этим показателям при более длительном применении отсутствуют. В связи с этим рекомендуется их тщательный контроль у детей, получающих Сиофор®1000, особенно в препубертатный период.

Дети в возрасте 10–12 лет

Препарат назначать детям 10–12 лет рекомендуется с особой осторожностью.

Прочие меры предосторожности

Всем больным следует, как и прежде, придерживаться питания с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациенты с избыточной массой тела должны соблюдать низкокалорийную диету. Стандартные для больных диабетом лабораторные исследования необходимо проводить регулярно. Монотерапия препаратом Сиофор®1000 не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата с инсулином или производными сульфонилмочевины.

Беременность и период лактации

Если больная диабетом беременна или планирует беременность, применять Сиофор®1000 не следует, необходимо с помощью инсулина по возможности нормализовать содержание глюкозы в крови, чтобы снизить риск развития дефектов плода вследствие отклонений в гликемии.

Применение при кормлении грудью

Метформин проникает в грудное молоко. Никаких побочных действий у новорожденных/младенцев, получавших такое грудное молоко, не наблюдалось. Однако поскольку данных по применению препарата в подобных случаях имеется мало, женщинам, принимающим метформина гидрохлорид, не рекомендуется кормить грудью. Решение о целесообразности отказа от грудного вскармливания следует принимать, принимая во внимание как пользу грудного вскармливания, так и потенциальный риск нежелательного воздействия препарата на ребенка. Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Монотерапия препаратом Сиофор®1000 не вызывает гипогликемию, поэтому не влияет на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию особо опасными механизмами.

Тем не менее, следует предупредить пациентов об опасности развития гипогликемии при применении Сиофор®1000 в сочетании с другими противодиабетическими лекарственными препаратами (инсулином, сульфонилмочевинной, меглитинидом).

Передозировка

Симптомы: при применении Сиофор®1000 в дозах до 85 г гипогликемии не наблюдалось, возможно развитие лактат-ацидоза. Лактат-ацидоз может быть вызван передозировкой Сиофор®1000 и сопутствующими факторами риска.

Лечение: лечение препаратом Сиофор®1000 немедленно прекратить.

Требуется неотложная медицинская помощь в стационаре – гемодиализ, симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4 или 8 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

После истечения срока годности лекарственное средство использовать нельзя.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП)
Глиникер Вег 125 12489 Берлин, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Лаборатория Гидотти С.п.А.
Виа Ливорнезе, 897,
56010 Ла Веттола (Пиза), Италия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара):
Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК
Номер телефона: +77272446183, 2446184, 2446185
номер факса: +7 727 2446180
адрес электронной почты:
Kazakhstan@berlin-chemie.com

Вновь о парадигме лечения узлового коллоидного зоба: клиническое эссе



Фадеев В.В.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва

Статья посвящена обсуждению основных негативных тенденций в лечении и наблюдении пациентов с узловым зобом и миниинвазивным технологиям.

В этом номере КЭТ опубликована статья группы тюменских авторов (Петров В.Г. и др.), посвященная опыту малоинвазивного лечения доброкачественных узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) («Четырехлетний опыт малоинвазивного лечения доброкачественных узловых образований щитовидной железы». Петров В. Г., Нелаева А. А., Антонова Е. В., Моложавенко Е. В., Хучашева И. А., Мелехин Е. В. – *прим. ред.*). Она представляет большой интерес с нескольких позиций. Прежде всего статья действительно объединяет большой клинический материал и достаточно длительный период наблюдения пациентов. Другими словами, эта работа позволяет охарактеризовать использованный в ней метод и понять, к чему он приводит через четыре года. Это очень важно – благодаря этому мы приближаемся к пониманию медицинских последствий использования достаточно новых для нас методик. Собственно, в этом основной плюс,

благодаря которому статья получила положительную рецензию и была опубликована.

Но когда речь вновь и вновь заходит о малоинвазивных методах воздействия на узловой зоб (позволю себе говорить именно о воздействии, а не о лечении), сразу возникает много мыслей, касающихся этой методики, а точнее, реалий ее использования, которые не могут не вызвать возражения. Много из того, что я здесь напишу, уже неоднократно говорилось, но, как показывает жизнь и опыт общения с коллегами из многих городов России, видимо, нужно повторяться. Позволю себе изложить свои мысли на этот счет в виде короткого клинического эссе в стиле колонок Г.А. Герасимова, которые публикуются в каждом номере журнала.

Итак, название статьи: «Четырехлетний опыт лечения...» Давайте сначала разберемся, что мы вкладываем в понятие «**эффективное лечение узлового зоба**»? Кстати сказать, в самой этой фразе уже

заложено негативное зерно – ведь на самом деле мы лечим не узловой зоб, а **пациента с узловым зобом**. Итак, с общемедицинских позиций лечение – это воздействие, направленное на спасение жизни, увеличение ее продолжительности и/или качества. То есть, так или иначе, в результате излечения мы делаем жизнь лучше, а человека счастливее. Чтобы ответить на наш вопрос, нужно понять, чем узловой зоб (коллоидный, конечно, мы обсуждаем только его) вредит пациенту или может навредить ему в дальнейшем. На мой взгляд (и он не оригинален), коллоидный зоб опасен тремя вещами.

Может привести к компрессии трахеи, вызывая обструкцию дыхательных путей.

С учетом того что коллоидный зоб выявляется при УЗИ у 30% живущих людей¹, а реально доказанная (МРТ, КТ) компрессия – это даже не раз в месяц у того хирурга, который специализируется на па-

¹ Распространенность узлового зоба в 30% для населения России – это более 40 миллионов человек (это население по отдельности Испании, Польши, Украины, половина населения Германии).

тологии ЩЖ, риск компрессии можно назвать ничтожным. Даже если вы часто, с вашей точки зрения, оперировали компрессионный зоб, представьте, когда идете по улице, что узел без компрессии есть у каждого третьего-четвертого попадающегося навстречу взрослому прохожему, при этом большинство таких «больных» об этом не знают... Важно заметить, что риск компрессии непредсказуем: увидев у 30-летнего пациента узел в 2 см, мы никак не можем предсказать (если не используем спиритизм), что он приведет к компрессии еще через 30 лет. А по большому счету, даже если это произойдет – то почему бы эти 30 лет не пожить со своей щитовидной железой? И главное, как сейчас любят говорить, без «выноса мозга» со стороны медицинской общественности в виде ежеквартальных УЗИ, введения в ЩЖ различных жидкостей и отрезания ее частей?

В этой связи не могу согласиться с фразой из предисловия обсуждаемой статьи: «Однако практически все узлы ЩЖ со временем увеличиваются в размерах, и их рост в дальнейшем, скорее всего, приведет к необходимости более активной лечебной тактики». Безусловно, все узлы по определению увеличиваются в размерах, иначе бы они просто не возникли: сначала это ничтожная группка быстро пролиферирующих тиреоцитов, потом узел размером 0,5 см, потом 1 см и т.д. Но почему это должно привести к необходимости более активной тактики? Если так рассуждать, эта активная тактика понадобится ежегодно 40 миллионам наших сограждан! Но как-то живут же они без нее, умирая совсем от других причин и, увы, мучаясь другими болезнями! Я обычно сразу сообщаю пациенту, что коллоидный узел у него обязательно будет расти, только очень медленно, в непрогнозируемые промежутки времени его долгой и счастливой жизни, **но шанс того, что он вырастет так,**

что задушит его под утро, – ничтожен! А периодический (раз в 2–3 года) контроль при помощи УЗИ, а иногда и просто пальпации практически его исключает! Кроме того, рост коллоидного узла сам по себе не свидетельствует о смене его морфологии, если же он значительный – это повод для повторной пункции, но отнюдь не для неких «активных действий».

Формирование функциональной автономии в йододефицитных регионах.

Да, это может произойти, и, собственно, об этом феномене много говорилось не без участия наших работ начала 2000-х годов. Каков риск того, что узловый коллоидный зоб приобретет со временем автономные свойства и приведет к реальному тиреотоксикозу? С учетом распространенности, с одной стороны, коллоидных узлов, а с другой – токсического зоба получается что-то около 0,1%. Таким образом, для того, чтобы предотвратить один случай автономии с реальным тиреотоксикозом (не просто с «горячим» узлом!), нужно удалить 1000 щитовидных желез, ну или подвергнуть выявленные узлы неким воздействиям. С учетом того, что в обсуждаемое исследование было включено почти 500 человек, оказывается, что, проведя такую гигантскую работу, авторы предотвратили функциональную автономию только у 0,5 (половины одного) пациента.

Психологическая убежденность (пациента и врача) в том, что узел в ЩЖ является опасной болезнью (а его увеличение – плохой динамикой), а здоровьем является его отсутствие (исчезновение, уменьшение).

Это представление у врачей опирается на период изучения нормальной анатомии по анатомическому атласу, в котором все органы нарисованы в идеалистическом стиле и ни в одном из них нет никаких узлов, кист, лимфоидных инфильтратов, они ров-

ные, розовые, коричневые и т.д. На это (теперь уже и у пациента) наслаивается представление о том, что всякая «плюс-ткань» (то есть все, чего нет в атласе нормальной анатомии) – это зло, а всякий узел – опухоль, а опухоль – это метастазы и смерть! Чем этот узел меньше, тем лучше, а чем больше... это уже запущенная ситуация. На самом деле пациент в этом плане – «пластичный материал»: его можно испугать, как ребенка каким-то злодеем, он поверит в это и будет бояться, после же того, как злодей будет повержен, пациент будет искренне ощущать себя выздоровевшим, у него отпустит от сердца, станет легко и светло... Но был ли на самом деле этот злодей? Получается, можно сначала выдумать болезнь – а потом ее же и вылечить... Очень выгодно, и никакого риска!

Третий пункт, который описывает патологическое значение узлового зоба, мне представляется **самым реальным** и в силу относительной редкости двух первых именно он представляет самую масштабную и опасную для здоровья пациента проблему. Самой опасной проблемой, создаваемой узловым зобом, становится именно та, которую создают врачи. Именно она разрушает психику пациента (сильнее тиреотоксикоза), она душит его по ночам (сильнее, чем зоб с компрессией), она заставляет его тратить деньги, потому что он убежден, что болен, он боится, он не планирует заводить детей, он не работает, а решает «проблемы со здоровьем»... Его легко убедить, что ему нужно лечение, что ему нужна операция, рассасывание и прижигание, немислимые воздействия... Пациент как Голый Король, который уверен, что стоящие вокруг портные шьют ему платье неземной красоты, хотя они водят вокруг него иголками без ниток...

Если третья проблема из перечисленных мной – самая серьезная, давайте тогда определимся,

что мы на самом деле лечим и зачем вмешиваемся в организм пациента с узловым коллоидным зобом? Если речь идет о первых двух пунктах, это я понимаю как врач-эндокринолог, если о третьем – то я это не совсем понимаю, поскольку я не врач-психиатр. Если пациент хочет, чтобы у него не стало коллоидного узла или он зачем-то любой ценой уменьшился, хочет прийти на УЗИ и увидеть в его протоколе отсутствие узла... хочет непререкаемо, любой ценой – тогда я за то, чтобы вводить алкоголь в коллоидные узлы диаметром 2 см. Врач сделал свое дело! Он облегчил страдания пациента, последний доволен... Но что мы ему вылечили, когда ввели спирт в ЩЖ? Мы его спасли от смерти или каких-то фатальных рисков? Мы вылечили его щитовидную железу, которая и так нормально работала, что только от нее и требуется? Ответ: рассосав ему узел спиртом, мы вылечили ему голову, несчастную голову, которую кто-то убедил, что организм болен! Ну еще мы подправили ультразвуковую картинку, которая стала чуть больше походить на атлас анатомии из времен юности. Итак, миниинвазивные технологии – как безопасное средство психологического убеждения пациентов в том, что они «вылечились»...

С началом использования миниинвазивных техник в лечении патологии ЩЖ на поверхность вышла одна, на мой взгляд, очень **плохая тенденция последнего десятилетия**. В чем она? Очень часто, когда врач овладевает какой-то методикой (или придумывает ее сам), именно она (а не пациент!) оказывается предметом его чаяний и бессонниц. Ведь если чем-то владел – как же это можно не делать и как это может быть кому-то не нужно?

На многочисленных симпозиумах долго обсуждается вопрос, как отрезать ЩЖ, как

ввести в нее спирт, как еще изловчиться и, сэкономив спирт, сделать то же самое чем-то другим? Можно засунуть эндоскоп в средостенье и сделать это виртуозно... Как можно не делать то, что у тебя получается, то, в чем ты профи?! Это все равно что сказать балерине «не танцуй», повару – «не подходи к плите», дрессировщику – «не издевайся над животными», а офтальмологу – «не делай ретробульбарные инъекции при эндокринной офтальмопатии»...

Но где тут пациент и его реальная болезнь? Почему не обсуждается, зачем это ему нужно? К чему это приведет и что предотвратит? Важнее оказывается «как?», а не «зачем?»...

Много раз сталкивался с тем, что выступающий даже не мог сформулировать показаний, по поводу которых он применял свой новый метод! Ему они не важны, он обсуждает метод, а не больного... Типичный пример такого диалога:

По каким показаниям вы проводили адреналэктомию?

Мы вообще-то хирурги и показания не определяем, к нам больного прислали эндокринологи!

Получается, что **одно только владение какой-то методикой оказывается оправданием ее существования и основанием для ее широкого использования!** А методик таких много: начиная с воздействия на узлы какими-то физическими факторами, заканчивая удалением щитовидной железы через паховую складку!

Я уверен, что такими темпами придумают еще 50 вариантов деструкции узловых образований, потому что надо быть лучше соседа, который на этом же конгрессе демонстрирует свое искусство, но, увы, искусство «рукоделия», а не реальные результаты – сколько он спас людей и скольких сделал счастливыми, если, конечно, не считать

тех «осчастливленных», предвзвешенно им же самим запуганных до смерти ужасами, которые несут с собой коллоидные узлы в 2–3 см в диаметре...

Нужны ли новые и новые малоинвазивные методы для лечения коллоидного зоба?.. А нам нужны новые методы лечения заболевания, которое и заболеванием-то является редко? Когда коллоидный узел является реальной болезнью, а не черно-серой распечаткой из УЗИ-аппарата, то есть речь идет о компрессии и тиреотоксикозе, рождается та самая критикуемая в обсуждаемой статье фраза из рекомендаций РАЭ о том, что «...**в отдельных случаях эти методы могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению исключительно узлового коллоидного зоба**»². То же получится, если разобрать детально цитируемую фразу из рекомендаций по узловому зобу ААСЕ: «...тепловая деструкция узла с использованием лазера у большинства пациентов вызывает клинически значимое снижение объема узлов и улучшение местных симптомов, является безопасной и эффективной, однако из-за новизны технологии долгосрочных исследований не хватает». **Снижение объема узлов** происходит и вправду (ну еще бы и этого не было!), приводит к **улучшению местных симптомов** (но это обсуждение не *glomus istericus*, который легко вызвать у пациента, хорошенько его испугав, это не симптомы в виде холодного пота при мысли о том, что узел увеличился за год на 3 мм, местные симптомы – это симптомы компрессии!), **безопасно и эффективно** – особенно в той ситуации, когда этот эффект кому-то реально нужен, а не мним и выдуман. В рекомендациях РАЭ фраза «может рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению»

² Изначально высказанная и предложенная В.Э. Ванушко.

подразумевает, что миниинвазивные методы не являются альтернативой наблюдению пациента, то есть нет оснований их использовать, когда пациенту вообще ничего не показано, когда коллоидный узел болезнью не является. Канула в Лету эпоха супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов, которая была одновременно неэффективной и небезопасной, да и лишённой смысла. Подсознательно именно с этой терапией всегда сравниваются миниинвазивные методы. Чем они от нее отличаются? Они эффективны в плане уменьшения размера узла, но абсолютно не влияют на прогноз для пациента в тех ситуациях, когда этот прогноз и так ни малейшим образом ничем не замутнен, как при коллоидных узлах. Это безопасные методы, но они столь же бессмысленны, как супрессивная терапия L-тироксином в тех ситуациях, когда эта терапия раньше назначалась. Если вообще нужно какое-то вмешательство – при, повторюсь, компрессии и тиреотоксикозе – эффективность миниинвазивных методов весьма низка по сравнению с хирургическим вмешательством или радиоактивным йодом. Итак, **общий вердикт: миниинвазивные методы очень хороши, но они эффективны преимущественно в тех ситуациях, когда вообще не показаны, то есть в тех ситуациях, когда какое-либо вмешательство ничем не оправдано.**

Почти уверен, что авторы статьи, инициировавшей написание

этого эссе, на меня обидятся, но искренне не хотел бы этого. Написанное мной, во-первых, не содержит ничего личного (собственно, всегда и везде выражал эту точку зрения), во-вторых, оно названо «дискуссией к статье», поскольку она всколыхнула сразу много мыслей, скорее касающихся даже не моего отношения к малоинвазивным методикам лечения патологии щитовидной железы, а того, как они реализуются и каким идеям служат до сих пор, хотя попытки их внедрения только в России активно начались в 90-х годах ушедшего века. Кроме того, повторюсь, результаты этого исследования интересны уже с точки зрения понимания последствий использования изученной методики, как бы негативно я к ней для подавляющего большинства пациентов ни относился.

К началу 2000-х относится и хорошо запомнившаяся мне фраза, цитируемая в обсуждаемой статье: **«Врач из активного консультанта и лечебника превращается в «созерцателя», задачей которого становится многолетняя подготовка пациента к тому, что его все-таки однажды прооперируют».** В самом деле, **«созерцателями узлов»** назвали как-то меня и моего коллегу В.Э. Ванушко, с которым мы многие годы проводим семинары «Тирошкола». На этих семинарах мы излагаем в том числе и те концепции, которые описаны здесь. Загвоздка этой цитаты состоит в том, что **«однажды все-таки оперировать»** в подавляющем большин-

стве случаев не надо, вряд ли в отношении коллоидного узла подходит понятие **«многолетняя подготовка»**, если таковой не считать постоянное запугивание пациента и психологическое давление в виде назначения ежеквартальных УЗИ... **«Активный консультант и лечебник»?** Мне кажется, есть реальные болезни, при которых действительно требуется активно консультировать и лечить.

К созерцанию в негативном смысле этого слова ближе то, что я называю «узловедением» или «нодулизмом»... **«Узловеденье»** («нодулизм») – это форма жизни и работы в виде постоянной и непримиримой борьбы с коллоидными узлами, борьбы, включающей их активный поиск у всех живущих (поиск, обреченный на успех!), диспансерное наблюдение этих узлов в формате более жестком, чем в туберкулезных диспансерах 40-х годов, собиранье гербария из ультразвуковых картинок щитовидной железы, надрывные попытки этот узел как-то уменьшить (рассосать, растворить, аспирировать, прижечь, отрезать) и, самое главное, – на ежеквартальном приеме все это должно кристаллизироваться в очередной акт бесконечной шекспировской трагедии, в которой Гамлет-«узловед» («нодулист») в белом халате снова и снова решает неисчерпаемый вопрос: «Быть или не быть узловому коллоидному зубу?» Я на этом фоне действительно предпочитаю оставаться созерцателем... ■

*Впервые опубликовано в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология»,
Том 10, №4, 2014, стр. 61–64.*

Инсулин деглудек/ инсулин аспарт – первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина



Дедов И.И.¹, Шестакова М.В.^{1,2}

¹ ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

² ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Достижение оптимального гликемического контроля – основная задача для предупреждения и замедления прогрессирования диабета и связанных с ним осложнений. Инсулинотерапия является самым эффективным способом достижения целей гликемического контроля. В свою очередь, оптимальная инсулинотерапия должна максимально точно имитировать физиологический профиль секреции инсулина, наблюдаемый у людей без сахарного диабета (СД). В связи с этим, разработка и внедрение аналогов инсулина, обладающих улучшенным профилем безопасности, предоставляет новые возможности в лечении диабета. Инсулин деглудек/инсулин аспарт (ИДегАсп, Райзодег®, Ново Нордиск, Дания) – первый растворимый комбинированный препарат инсулина, содержащий 70% инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции, обеспечивающий потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине.

В настоящем обзоре представлены результаты по эффективности, безопасности, переносимости и клинических преимуществах ИДегАсп. По данным программы клинических исследований, ИДегАсп обеспечивает достижение успешного контроля с преимуществом в отношении снижения содержания глюкозы плазмы натощак (ГПН) при использовании меньших доз и меньшего количества инъекций, а также ассоциируется со значительно меньшей частотой подтвержденных гипогликемий, в том числе ночных, по сравнению с существующими предварительно смешанными и базальными аналогами инсулина, а также обычной базис-болюсной терапией (при использовании вместе с инсулином аспарт).

Результаты клинических исследований показывают, что ИДегАсп может быть логичным и обоснованным выбором для начала и интенсификации инсулинотерапии при СД 1 и 2 типа у пациентов, не достигших адекватного контроля при использовании максимальных доз пероральных сахароснижающих препаратов, а также простой альтернативой базис-болюсной терапии у пациентов, нуждающихся в интенсификации инсулинотерапии, особенно, когда соблюдение более сложного режима является трудновыполнимой задачей.

Достижение и поддержание оптимального контроля гликемии является одной из важнейших задач при лечении сахарного диабета (СД).

Так, достижение и поддержание рекомендуемых целей гликемического контроля (HbA_{1c} около 7,0%) при СД 1 типа (СД1) способствует снижению развития и/или прогрессирования поздних сосудистых осложнений (диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии) на 60% по сравнению с пациентами с уровнем $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ [1]. Аналогичные данные были получены и при СД 2 типа (СД2) [2]. Однако, несмотря на доказанные преимущества хорошего гликемического контроля, многим пациентам с диабетом так и не удается достичь и поддерживать рекомендуемые цели HbA_{1c} , необходимые для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3].

Инсулинотерапия является един-

ственным патогенетически обоснованным методом лечения при СД1, а также наиболее эффективным способом достижения целей гликемического контроля по мере прогрессирования СД2 при невозможности их достижения на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и/или агонистами глюкагоноподобного пептида-1 рецепторами (ГПП-1РА) [4–8]. Более того, большинство современных руководств по лечению СД2 для быстрого достижения целевого уровня гликемии рекомендует начинать инсулинотерапию как можно раньше, в некоторых случаях даже в дебюте заболевания при $HbA_{1c} > 8,5–9,0\%$ [6–8]. При этом обоснованное, максимально раннее начало инсулинотерапии с достижением индивидуальных целей гликемического контроля имеет преимущества в отношении исходов и долгосрочного прогноза при СД [9, 10]. Однако такие нежелательные последствия интенсивной сахароснижающей терапии (в том числе инсулином), как гипогликемия (особенно тяжелые и ночные эпизоды), а также сложность и недостаточная гибкость используемого режима являются значимыми барьерами на пути адекватной интенсификации и оптимизации инсулинотерапии и существенно ограничивают возможность достижения поставленных целей [11].

Разработка и внедрение в клиническую практику современных аналогов человеческого инсулина, имеющих более предсказуемое и более физиологичное действие, а также улучшенный профиль безопасности, открыли новые перспективы в лечении СД.

Инсулины средней продолжительности и длительного действия (НПХ, гларгин, детемир) являются наиболее традиционным, простым и достаточно эффективным способом достижения целей гликемического контроля при СД2. Так, по данным международной наблюдательной программы A1chieve, изучавшей эффективность и безопасность аналогов инсулина при СД2 в условиях реальной клинической практики, 24,1% пациентов до включения в ис-

следование получали терапию только базальным инсулином [12].

Может показаться удивительным, что при СД2 гликемический контроль может быть достигнут с помощью одного лишь базального инсулина. Тем не менее, доказано, что терапия традиционными аналогами базального инсулина (гларгин, детемир) с длительным (16–24 часа) действием, со слабовыраженным пиком действия и низкой вариабельностью сахароснижающего эффекта способствует существенному улучшению гликемического контроля, снижает риск гипогликемических состояний, особенно в ночное время, а также позволяет сократить количество инъекций базального инсулина до 1–2 в сутки [12–15]. А недавние исследования показали, что при СД2 применение базального инсулина приводит к существенному улучшению как первой, так и второй фазы секреции инсулина натощак [16, 17]. Кроме того, простота режима (введение 1–2 раза в день) и простой алгоритм титрования дозы создают предпосылки для высокой приверженности пациентов назначенному режиму и, следовательно, повышают шансы на пути достижения целей контроля [18].

Основными проблемами традиционных аналогов базального инсулина (гларгина и детемира) являются их неспособность обеспечить постоянное, ежедневное действие в течение 24 часов у всех пациентов с СД 1 и 2 типа, неидеально беспииковый фармакокинетический и фармакодинамический профиль, невозможность поддерживать постоянный уровень целевой гликемии в течение дня и особенно ночью и, как следствие, невозможность полностью предупредить развитие гипогликемий, особенно в ночные часы. Кроме того, по мере прогрессирования заболевания большинство пациентов, начавших инсулинотерапию с базального инсулина, для поддержания оптимального контроля нуждаются в ее непрерывной оптимизации и интенсификации, так как данный режим не позволяет эффективно контролировать повышенную экскурсию глюкозы крови, особенно

после еды. А применение неадекватных доз базального инсулина неизбежно приводит к неудаче и прогрессированию как самого диабета, так и его осложнений. Но даже при использовании оптимальных доз базального инсулина около 40% пациентов не достигают или не могут длительно поддерживать рекомендуемые цели HbA_{1c} [23]. Так, в исследовании 4-T было показано, что спустя год после начала инсулинотерапии базальным инсулином более 80% пациентов нуждаются в ее интенсификации [19].

В последние годы во всем мире и в России при лечении СД2, как в качестве стартового режима, так и на этапе интенсификации инсулинотерапии широкое применение получили двухфазные (предварительно смешанные) препараты инсулина (человеческие и аналоговые), содержащие фиксированные пропорции инсулина короткого и продленного действия (30:70, 25:75, 50:50).

Двухфазные человеческие инсулины (ДЧИ) имеют некоторые фармакокинетические и фармакодинамические ограничения действия, которые могут приводить как к гипергликемии в раннем постпрандиальном периоде, так и к поздней постпрандиальной гипогликемии. Кроме того, их необходимо вводить за 30 минут до начала приема пищи, что делает терапию недостаточно гибкой. В отличие от них предварительно смешанные аналоги инсулина создавались с целью преодоления перечисленных ограничений в действии ДЧИ. Двухфазные аналоги инсулина (двухфазный инсулин аспарт (ДИАсп) 30, ДИАсп 50, лизпромикс 25, лизпромикс 50) являются простой и эффективной альтернативой базальному инсулину в начале инсулинотерапии, особенно у пациентов с недостаточным контролем постпрандиальной гликемии (ППГ) ($HbA_{1c} > 8,5\%$ и глюкозы плазмы натощак (ГПН) $> 8,3$ ммоль/л), а также могут использоваться при ее интенсификации [20, 21]. В исследовании 4-T, выполненном в дизайне с лечением до достижения целевого уровня, старт с двухфазного инсулина приводил к существенному

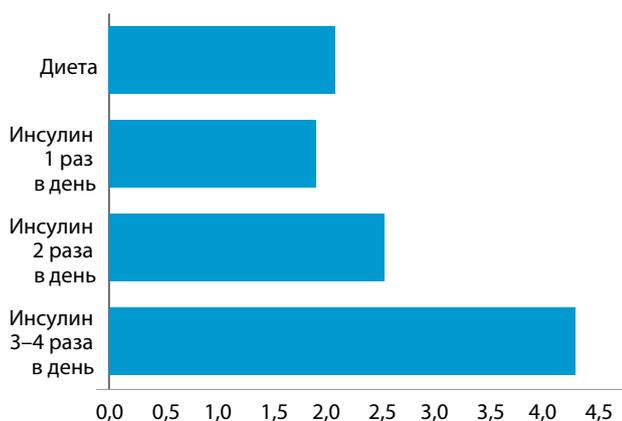
Таблица 1. Преимущества и недостатки основных типов инсулинов при лечении СД2 [22]

Тип инсулина	Особенности
Базальный	Простой вариант для старта инсулинотерапии; введение 1–2 раза в день. Хорошая переносимость. Относительно низкий риск гипогликемий. Постоянная оптимизация дозы способствует «отдыху» бета-клетки, может приводить к восстановлению прандиального инсулинового ответа.
Прандиальный (болюсный)	Как вариант старта инсулинотерапии требует выполнения более строгих требований: подсчета углеводов, многократных инъекций. Чаще используется для интенсификации инсулинотерапии.
Предварительно смешанный (двухфазный)	Простой вариант старта, а также интенсификации как базальной, так и прандиальной инсулинотерапии. Фиксированное соотношение доз может быть достаточным для большинства пациентов с СД2, нуждающихся в добавлении прандиального инсулина, но не является идеальным для пациентов с выраженным дефицитом инсулина.

улучшению гликемического контроля: к концу первого года 41% пациентов достигли $HbA_{1c} < 7,0\%$ и более 30% – $HbA_{1c} < 6,5\%$ [19]. Аналогичные данные были получены в недавно завершенном наблюдательном исследовании, где терапия двухфазным аналогом инсулина (ДИАсп 30) – инсулином НовоМикс 30 – как у лиц, ранее не получавших инсулин, так и у лечившихся инсулином, способствовала улучшению гликемического контроля (снижению HbA_{1c} на 2,5% и 2,0%, ГПН на 4,5 и 3,1 ммоль/л, ППГ на 5,2 и 3,5 ммоль/л соответственно); около 30% пациентов к концу исследования достигли $HbA_{1c} < 7\%$ [12]. Тем не менее, в том же исследовании 4-Т, через 3 года 68% пациентов, получавших двухфазный инсулин, нуждались в усилении терапии, что потребовало дополнительного назначения второго инсулина [19].

Выбирая препарат для начала инсулинотерапии, врач должен учитывать многочисленные обстоятельства. Поэтому необходимо четкое понимание фармакологии и особенностей фармакокинетики и фармакодинамики различных инсулинов. Основные преимущества и недостатки терапии отдельными типами инсулина при лечении СД2 суммированы в табл. 1.

Естественное течение СД2 неизбежно требует оптимизации и интенсификации инсулинотерапии [19, 23]. В этом случае интенсификация путем увеличения частоты дозирования двухфазного инсулина до 3 инъекций в день является наиболее простым, достаточно эффективным и удобным способом улучшения гли-



Оценка по шкале от 0 до 6; где, чем выше оценка, тем больше бремя лечения (0 – минимальное бремя, 6 – максимальное бремя).
Опрос по почте (1650 пациентов с СД2)

Рисунок 1. Восприятие пациентами бремени лечения в зависимости от количества инъекций [29]

кемического контроля [20], но имеет и ряд ограничений, в первую очередь связанных с фиксированным соотношением короткой и продленной фракций инсулина.

Интенсификация с помощью базис-болюсного режима имеет доказанные преимущества [15]. Так, применение комбинации доступных в настоящее время аналогов базального и прандиального инсулина приводит к существенному улучшению гликемического контроля и достижению целевого уровня у большинства больных [23–25]. Кроме того, этот режим позволяет максимально эффективно поддерживать контроль гликемии, как базальной, так и постпрандиальной. Однако данный режим требует выполнения многократных инъекций. В свою очередь, сложность режима, а также необходимость тщательного самоконтроля увеличивают бремя лечения диабета

(рис. 1) и нередко являются поводом для сопротивления пациентов как старту с базис-болюсной терапией, так и своевременной интенсификации с помощью этого режима, а также могут ограничивать приверженность лечению [11, 26, 27]. Кроме того, обсуждая возможности интенсивной базис-болюсной инсулинотерапии и пациенты, и врачи часто обеспокоены риском гипогликемий [11, 28].

Более того, с позиции современной стратегии управления СД, ориентированной на пациента, идеальная программа лечения должна быть подобрана для каждого пациента с учетом образа жизни, физических нагрузок, режима питания и пищевых предпочтений. Ожидаемый сахароснижающий эффект должен быть пропорционален комфортному режиму инсулинотерапии и индивидуальным целям терапии.

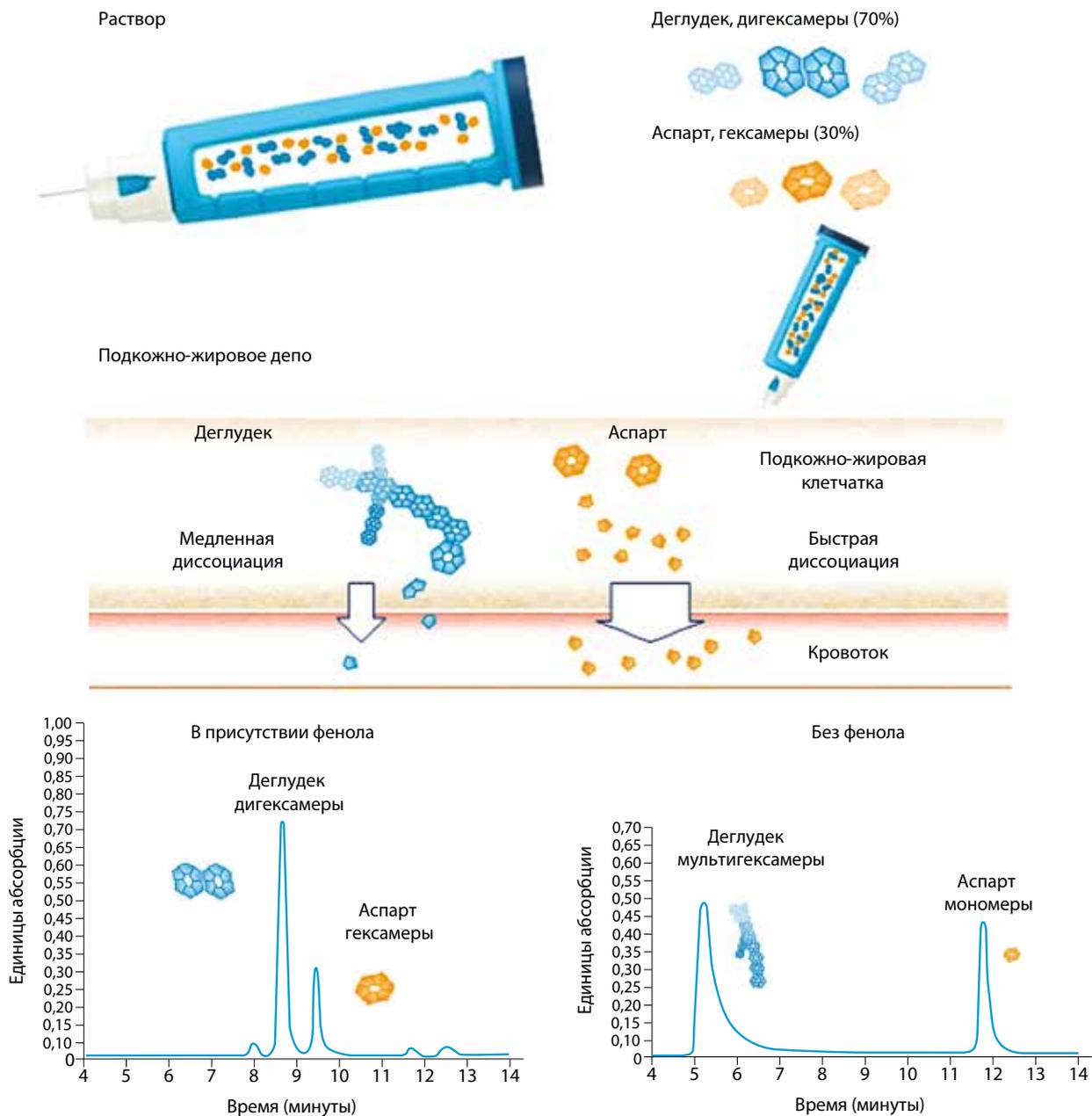


Рисунок 2. Механизм действия инсулина деглудек/инсулина аспарт

Последние исследования показали преимущества поэтапного добавления прандиального инсулина перед основным приемом пищи у пациентов, ранее получавших базальный инсулин, для достижения и поддержания целей гликемического контроля. Доказано, что пошаговое добавление прандиального инсулина является более простой, удобной и безопасной, но при этом столь же эффективной альтернативой традиционной базис-болюсной терапии [30–32].

Одновременное применение комбинации базального и болюсного инсулина должно обладать всеми

преимуществами интенсивной базис-болюсной инсулинотерапии и при этом позволит существенным образом упростить схему лечения, по сравнению с режимом многократных инъекций базального и прандиального инсулина.

Комбинирование базальных инсулинов гларгин и детемир с инсулином ультракороткого действия невозможно из-за их физической и химической несовместимости [33].

Инсулин деглудек/инсулин аспарт – Райзодег® (Ново Нордиск, Дания) – первый растворимый комбинированный препарат инсулина, содержащий 70% инсулина сверхд-

лительного действия деглудек (ИДег) и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт (ИАсп) в одной инъекции [33].

Данный обзор посвящен обсуждению опубликованных в настоящее время данных в отношении этого нового уникального комбинированного препарата инсулина и его потенциала при лечении СД.

Структура молекулы, механизм действия и клиническая фармакология

Уникальная молекулярная структура ИДег позволяет ему не взаимодействовать в растворе в присут-

ствии цинка и фенола с ИАсп [33]. А растворимая форма нового препарата инсулина не требует ресуспендирования, устраняет риск неполного смешивания и облегчает введение.

В растворе при нейтральной рН ИДег существует в виде устойчивых дигексамеров, а ИАсп – в виде гексамеров [33]. При подкожном введении дигексамеры ИДег быстро самоассоциируются с образованием в подкожно-жировой клетчатке депо мультигексамеров, которые впоследствии медленно с постоянной скоростью диссоциируют с образованием мономеров, обеспечивающих стабильное длительное действие базального инсулина (рис. 2) [33–35]. Гексамеры ИАсп диссоциируют в подкожной клетчатке с образованием быстро всасывающихся в кровоток мономеров, обеспечивающих физиологические эффекты эндогенного инсулина во время еды [33, 34].

В тканях-мишенях момеры ИДег и ИАсп связываются с рецепторами к инсулину и активируют их, вызывая клеточные эффекты, аналогичные человеческому инсулину при повышенном уровне глюкозы крови.

В фармакодинамических исследованиях показано, что сахароснижающий эффект инсулина Райзодег® характеризуется отчетливым пиком действия инсулина аспарт, а также базальным действием деглудека [34, 36, 37]. Пик концентрации (C_{max}) и экспозиция входящего в состав инсулина Райзодег® компонента ИАсп повышаются прямо пропорционально увеличению дозы. Начало сахароснижающего действия, время достижения максимального эффекта (t_{max}) инсулина Райзодег®, а также форма кривой профиля скорости инфузии глюкозы (GIR) в течение первых 4 часов после инъекции аналогичны ДИАсп 30 (рис. 3). Общий сахароснижающий эффект инсулина Райзодег®, оцененный с помощью эуликемического клемп-теста, также увеличивается при повышении дозы (линейная зависимость – при СД2 и пропорционально дозе – при СД1) [39].

Исследования фармакокинетики/фармакодинамики инсулина Райзодег® также убедительно продемонстрировали отсутствие влияния

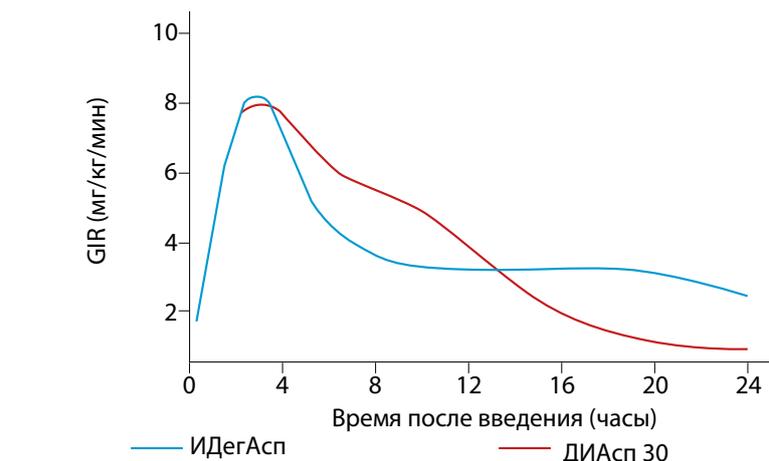


Рисунок 3. Сахароснижающий эффект инсулина деглудек/инсулина аспарт и двухфазного инсулина аспарт 30 [40]

комбинации базального и прандиального инсулинов на уникальный фармакокинетический и фармакодинамический ИДег. По сравнению с инсулином НовоМикс 30, сахароснижающий эффект базального компонента инсулина Райзодег® более длительный и более четко отделен от прандиального компонента, чем у НовоМикс 30 [41]. Как и при самостоятельном введении деглудека, его период полувыведения ($t_{1/2}$) из подкожно-жирового депо в кровоток составляет в среднем 25 ч., то есть в 2 раза превышает $t_{1/2}$ традиционно применяемых базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир) и, в первую очередь, обусловлен замедленным всасыванием базального компонента из места инъекции [33, 41]. В результате, продолжительность действия инсулина деглудек после однократного введения достигает 42 ч. и более [33, 35, 41]. А при достижении устойчивого состояния (через 2–3 дня от начала применения) инсулин деглудек демонстрирует совершенно плоский, стабильный фармакокинетический и фармакодинамический профиль действия [35], который достигим только при использовании препаратов инсулина с продолжительностью действия, превышающей интервал дозирования (24 часа). Такой профиль обеспечивает снижение вариабельности более чем в 4 раза по сравнению с инсулином гларгин и, соответственно, большую предсказуемость сахароснижающего действия [42].

Клинические преимущества инсулина деглудек/инсулина аспарт при сахарном диабете 1 и 2 типа: результаты программы клинических исследований 3-й фазы

Результаты предварительного исследования (proof-of-concept study) 2-й фазы свидетельствуют о преимуществах профилей эффективности и безопасности инсулина деглудек/аспарт 2 раза в день в комбинации с метформином у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин и не достигших контроля на фоне применения ПССП (HbA_{1c} 7–11%) по сравнению с широко применяющимися при лечении СД2 инсулинами гларгин и НовоМикс 30 [43, 44]. Применение инсулина деглудек/аспарт обеспечивало эквивалентный контроль гликемии (снижение HbA_{1c} до 6,7% при применении обоих препаратов) при использовании более низких доз инсулина и значительно более низкой частоте подтвержденных гипогликемий, чем НовоМикс 30 (частота всех и ночных эпизодов на 58% и 77% ниже соответственно) [44]. При этом большее количество пациентов (67%) достигли целевого уровня HbA_{1c} ($\leq 7,0\%$) на инсулине деглудек/инсулине аспарт, чем на ДИАсп 30 (40%) [44].

В дальнейшем эффективность и безопасность инсулина деглудек/аспарт были широко изучены в программе клинических исследований BOOST™ (5 международных



Рисунок 4. Сахароснижающий эффект инсулина деглудек/инсулина аспарт и двухфазного инсулина аспарт 30 [40]

многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований 3а фазы длительностью 26–52 недели с участием более 2500 пациентов с СД1 и СД2, как получавших, так и не получавших ранее инсулинотерапию) (рис. 4), а также в исследованиях 3а фазы, где он сравнивался с традиционным используемыми режимами старта и интенсификации инсулинотерапии.

Прежде чем перейти к обсуждению эффективности и безопасности инсулина деглудек/инсулина аспарт, необходимо напомнить, что все представленные исследования выполнены в дизайне «лечение до достижения целевого уровня» («treat-to-target») с достижением одинаковой эффективности с препаратом сравнения. Согласно требованиям FDA, новый препарат должен снижать уровень глюкозы не менее эффективно, чем имеющиеся препараты инсулина (препарат сравнения), но иметь улучшенный профиль безопасности в отношении развития гипогликемий [45]. Поэтому дизайн исследований с лечением до достижения цели имеет ограниченное значение в отношении оценки эффективности лечения, но позволяет выявить различия параметров безопасности при достижении эквивалентного гликемического контроля, а также протестировать алгоритмы дозирования и титрования дозы инсулина, которые в дальнейшем позволят улучшить результаты лечения пациентов с недостаточным гли-

кемическим контролем и обеспечить оптимальное соотношение эффективности и безопасности терапии в условиях клинической практики.

Эффективность инсулина деглудек/ инсулина аспарт

Результаты 26-недельного исследования у пациентов с СД2, ранее не получавших терапию инсулином и не достигших целей контроля за предшествующей терапии ПССП, показали, что старт с инсулина деглудек/инсулина аспарт способствует достижению успешного контроля и имеет преимущества в отношении улучшения ГПН по сравнению с ДИАсп 30 (терапевтическая разница -1,0 ммоль/л; $p < 0,001$) (рис. 5) [46].

Аналогично, начало инсулинотерапии с инсулина деглудек/инсулина аспарт по сравнению с базальным инсулином (гларгин 1 раз в день) обеспечивало успешный гликемический контроль [47].

При интенсификации инсулинотерапии у пациентов, ранее получавших инсулин, независимо от предшествующего режима, инсулин деглудек/инсулин аспарт обеспечивал достижение успешного улучшения гликемического контроля (HbA_{1c} и ГПН), по сравнению с базальной инсулинотерапией инсулином гларгин, а также имел преимущества в отношении снижения ГПН ($p < 0,001$) и способствовал более значимому снижению гликемии после завтрака по сравнению с надежно зарекомендовавшим себя в клинической практике ДИАсп 30 (рис. 6) [48].

Даже у пациентов с СД1 инсулин деглудек/инсулин аспарт также показал возможность улучшения гликемического контроля (HbA_{1c} и ГПН), аналогичную интенсивной базис-болюсной терапии аналогами инсулина, при использовании меньших доз базального инсулина (на 13%) [49].

В целом во всех исследованиях около 50% пациентов на инсулине деглудек/инсулине аспарт достигли целей гликемического контроля (HbA_{1c} < 7,0%), а снижение ГПН в конце исследуемого периода было более значимым (клинически и статистически), чем при использовании традиционных аналогов инсулина (НовоМикс 30, гларгин, детемир). Средняя разница между группами сравнения достигала 1,0 ммоль/л и более [46–50]. Мета-анализ рандомизированных исследований 3-й фазы по сравнению терапии инсулином деглудек/инсулином аспарт и ДИАсп 30 подтвердил большую эффективность в отношении снижения ГПН (терапевтическая разница после завершения титрования дозы -1,12, $p < 0,0001$) при использовании меньших доз инсулина (0,9 Ед/кг в сравнении с 1,1 Ед/кг соответственно, $p < 0,0001$), а также ассоциировался с меньшей прибавкой веса (-0,50 кг, $p = 0,012$) [51].

Безопасность Риск гипогликемий

Гипогликемии до сих пор остаются значимой проблемой на пути к достижению оптимального гликеми-

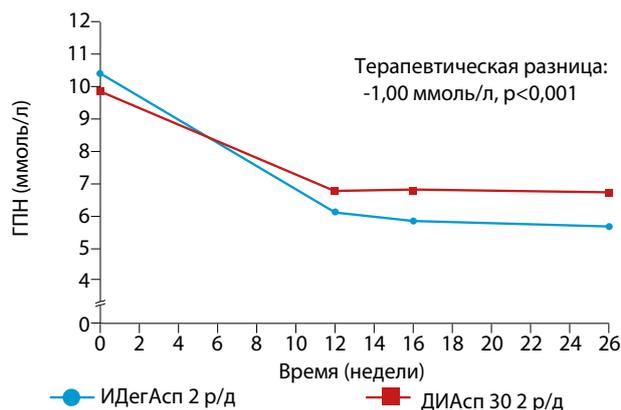


Рисунок 5. Эффективность начала инсулинотерапии инсулином деглудек/инсулином аспарт и двухфазным инсулином аспарт 30 при СД2

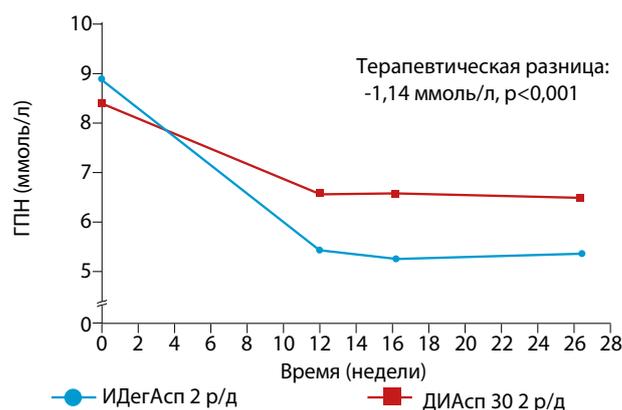


Рисунок 6. Сравнительная эффективность интенсификации с использованием инсулина деглудек/инсулина аспарт 2 раза в день и ДИАсп 30 (НовоМикс 30) 2 раза в день у пациентов, ранее получавших двухфазный инсулин (1–2 раза в день)

ческого контроля не только у пациентов с СД1, но и при СД2. Частота гипогликемий неизбежно увеличивается при большой продолжительности заболевания, длительном применении инсулина, а также на фоне применения интенсивной базис-болюсной инсулинотерапии [52].

Данные клинических исследований инсулина деглудек/инсулина аспарт у пациентов с СД1 и СД2 показали, что новый комбинированный препарат инсулина может значительно улучшать гликемический контроль при более низком риске развития гипогликемий, особенно ночных, как в сравнении с существующими в клинической практике предварительно смешанными двухфазными инсулинами (НовоМикс 30), так и базальными аналогами инсулина (гларгин, детемир) [43, 44, 46–52].

Так, у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, терапия инсулином Райзодег® ассоциировалась с клинически и статистически значимой более низкой частотой подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий (на 54% и 75% соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с ДИАсп 30 [46].

Даже при сравнении старта инсулинотерапии с инсулина деглудек/инсулина аспарт (1 раз в день) и с базального аналога инсулина (гларгин 1 раз в день), терапия новым комбинированным препаратом инсулина ассоциировалась с клинически и статистически более низкой частотой

подтвержденных ночных гипогликемий (на 71%, $p < 0,05$) [47], что обусловлено значительно меньшей вариабельностью гликемии в ночные часы при применении инсулина деглудек/инсулина аспарт [53].

Также применение инсулина деглудек/инсулина аспарт 2 раза в день у пациентов с СД2 имело преимущества в отношении риска гипогликемий и при интенсификации терапии, как по сравнению с базальным инсулином гларгин, так и по сравнению с ДИАсп 30: частота подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий была на 43% и 20% ниже у пациентов, ранее получавших терапию базальным инсулином (рис. 7А), и на 32% и 73% ниже соответственно у пациентов, ранее получавших двухфазные инсулины (рис. 7Б) [48].

Даже при СД1 при лечении инсулином деглудек/аспарт частота подтвержденных гипогликемий, в том числе ночных, была на 9% и 37% ниже соответственно, чем при использовании традиционной базис-болюсной терапии аналогами базального и прандиального инсулинов ($p < 0,05$ для ночных гипогликемий) [49].

Данные мета-анализа надежно подтвердили результаты отдельных рандомизированных клинических исследований. По завершении периода титрования дозы (через 16 недель) инсулин деглудек/инсулин аспарт существенно реже вызывал развитие гипогликемических состояний, в том числе тяжелых: риск

подтвержденных, ночных подтвержденных и тяжелых гипогликемий на 31, 62 и 84 ниже, чем на ДИАсп 30 [51]. Данное преимущество инсулина деглудек/инсулина аспарт сохраняется при достижении целей гликемического контроля ($HbA_{1c} < 7\%$): риск подтвержденных, в том числе ночных гипогликемий на 30% и 66% ниже, чем на фоне ДИАсп 30 [54]. Такой низкий риск подтвержденных случаев гипогликемии, в том числе ночных, свидетельствует об очень хорошем профиле безопасности первого комбинированного инсулина деглудек/инсулина аспарт. А, как известно, именно гипогликемия, развившаяся в ночные часы, негативно влияет на здоровье, самочувствие и работоспособность пациентов с СД и даже может повышать риск внезапной смерти. Кроме того, ночные гипогликемические состояния опасны еще и тем, что у некоторых пациентов могут оставаться нераспознанными.

Сердечно-сосудистая безопасность

Сердечно-сосудистые состояния являются основной причиной летальности при СД2 [55]. Большие проспективные популяционные исследования ACCORD, ADVANCE и VADT показали, что улучшение только гликемического контроля (HbA_{1c}) не всегда сопровождается снижением риска макрососудистых осложнений [56–58]. Более того, последние данные в отношении без-

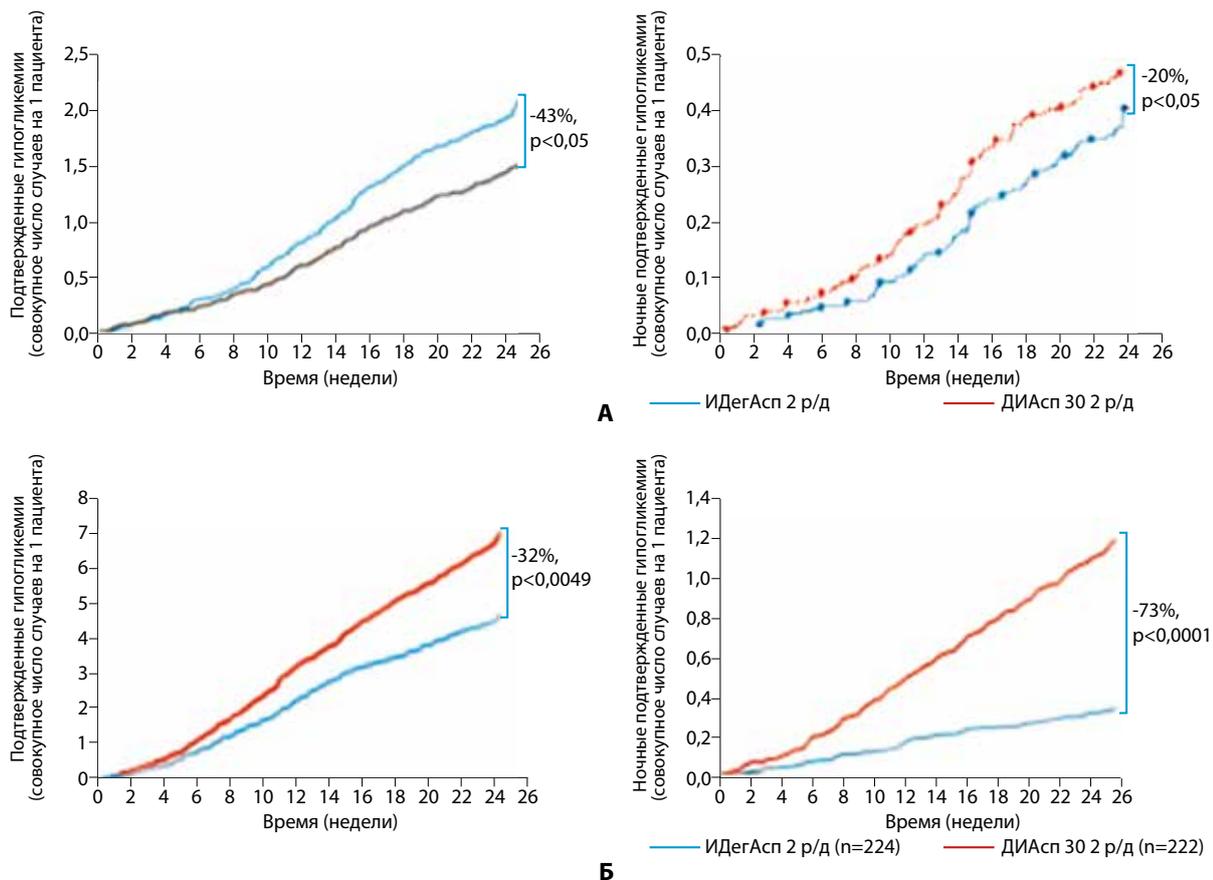


Рисунок 7. Частота подтвержденных гипогликемий при интенсификации терапии СД2 инсулинами ИДегАсп и ДИАсп у пациентов, ранее получавших инсулин. А. Интенсификация с помощью инсулина деглудек/инсулина аспарт и инсулина гларгин у пациентов, ранее получавших базальный инсулин. Б. Интенсификация с помощью инсулина деглудек/инсулина аспарт и ДИАсп у пациентов, ранее получавших двухфазный инсулин

опасности некоторых препаратов, применяемых для лечения СД2 и ассоциированных с ним заболеваний и состояний (росиглитазон, сибутрамин), продемонстрировали повышение сердечно-сосудистого риска, что послужило основанием для изменения требований к регистрации новых лекарственных средств для лечения СД. Согласно новым требованиям FDA, новые терапевтические средства должны иметь надежные данные по оценке сердечно-сосудистого риска [59]. Поэтому необходимо проведение крупномасштабных длительных (2 года и более) популяционных исследований новых препаратов с участием лиц с большой длительностью СД, с поздними осложнениями (в том числе с нарушением функции почек) и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, вполне логично, что большинство недавно одобренных препаратов также необходимо дополнительно исследовать для под-

тверждения их сердечно-сосудистой безопасности.

В качестве критерия безопасности, когда новый препарат может быть рекомендован для одобрения, принята верхняя граница двустороннего 95% ДИ оцененного коэффициента относительного риска (ОР) серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий <1,8 [60]. При этом, если этот показатель составляет 1,3–1,8, то для оценки сердечно-сосудистого риска могут потребоваться проведение дополнительного анализа, мета-анализ всех завершенных рандомизированных контролируемых исследований, а также проведение специально спланированных дополнительных исследований по сердечно-сосудистой безопасности.

Предварительный анализ серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (анализ MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), таких как смерть от сердечно-со-

судистых причин, острый инфаркт миокарда, госпитализация в результате нестабильной стенокардии и инсульт, развившихся в ходе программы клинических исследований, показал, что их относительный риск при лечении инсулином деглудек/инсулином аспарт не отличался от такового при использовании препаратов сравнения (ОР 1,33, 95% ДИ: (0,59, 2,99)) [61].

Учитывая ограничения данного анализа (изучение в общей популяции у пациентов, недостаточная продолжительность терапии у большинства из них), затрудняющие интерпретацию его результатов, а также рекомендации FDA, компания Ново Нордиск начала проведение специального исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности инсулинов деглудек и деглудек/аспарт (DEVOTE), которое позволит всесторонне оценить сердечно-сосудистые риски терапии новым инсулином Райзодег®, в том

числе среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Заключение

Разработка и внедрение в клиническую практику аналогов инсулина ознаменовало новую эру лечения СД, когда кроме эффективности достижения адекватного гликемического контроля обязательным требованием при разработке новых препаратов и выборе лечебной тактики стало снижение риска гипогликемий.

Ориентированный на пациента подход позволяет гибко интенсифицировать сахароснижающую терапию с целью безопасного и комфортного достижения целей лечения, с учетом индивидуальных клинических особенностей (например, возраст, длительность диабета и инсулинотерапии, склонность к гипогликемическим состояниям, наличие поздних осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний, возраст), обстоятельств и предпочтения.

Инсулин деглудек/инсулин аспарт (Райзодег®) – первый уникальный комбинированный препарат инсулина, содержащий базальный аналог инсулина сверхдлительного действия деглудек и сверхбыстрый прандиальный инсулин аспарт. Базальный (инсулин

деглудек) и прандиальный (инсулин аспарт) компоненты инсулина Райзодег® не взаимодействуют друг с другом в растворе, а их комбинация не оказывает нежелательного влияния на фармакокинетический и фармакодинамический профиль обоих инсулинов, но вместе с тем максимально приближает профиль действия к физиологическому профилю эндогенного инсулина, способствуя достижению лучшего контроля ГПН и снижению риска гипогликемии по сравнению с НовоМикс 30 и традиционными базальными инсулинами (гларгин, детемир).

Программа клинических исследований 3-й фазы продемонстрировала преимущества использования инсулина Райзодег® при лечении как СД1, так и СД2. Внедрение инсулина деглудек/инсулина аспарт (Райзодег®) в клиническую практику позволяет преодолеть существующие ограничения терапии привычными двухфазными инсулинами и расширяет возможности индивидуализации инсулинотерапии для достижения более жесткого устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД1 и СД2 при существенно лучшем профиле безопасности, дает возможность более гибкого введения

в зависимости от клинической ситуации (введение 1 или 2 раза в день, независимо от времени суток, с любым основным приемом пищи, способствует значительному уменьшению количества инъекций (особенно при СД1) и снижению дозы инсулина, улучшению самочувствия пациентов и их удовлетворенности лечением, по сравнению с традиционно используемыми аналогами инсулина.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют, что при написании данной статьи влияния со стороны третьих лиц (в том числе фармацевтических компаний) не оказывалось: все этапы работы проведены непосредственно авторами, в том числе сбор и анализ информации, непосредственное написание и внесение правок в текст, доработка по результатам рецензирования.

Шестакова М.В. выступает с лекциями при поддержке ООО «Ново Нордиск», «Эли Лилли Восток С.А.», «Санofi», ЗАО «Сервье», «АстраЗенека» и ООО «МСД Фармасьютикалс».

Дедов И.И. декларирует отсутствие явных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. ■

Список литературы

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993; 329(14): 977–986. doi: 10.1056/nejm199309303291401.
2. Stratton I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405–412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
3. Hoerger T.J., Segel J.E., Gregg E.W., Saaddine J.B. Is Glycemic Control Improving in U.S. Adults. *Diabetes Care* 2007; 31(1): 81–86. doi: 10.2337/dc07-1572.
4. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577–1596. doi: 10.1007/s00125-012-2534-0.
5. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Clinical Guidelines Task Force. 2012. Available from: http://www.endocrino.org.br/media/uploads/idf_t2dm_guideline.pdf.
6. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L., Bloomgarden Z.T., Bush M.A., et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. *Endocrine Practice* 2013; 19(s2): 327–336. doi: 10.4158/EP13176.CSUPPL.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011; (4): 6–17. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Mayorov A.Y., et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011; (4): 6–17.] doi: 10.14341/2072-0351-5810.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-й выпуск). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет*. 2013; (1S): 1–121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Aleksandrov A.A., Galstyan G.R., Grigoryan OgRe, Esayan R.M., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (6th edition). *Diabetes Mellitus*. 2013; (1S): 1–121. doi: 10.14341/dm20131s1-121.

9. Ryan E.A., Imes S., Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1028–1032. doi: 10.2337/diacare.27.5.1028.
10. Weng J., Li Y., Xu W., Shi L., Zhang Q., Zhu D., et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *The Lancet* 2008; 371(9626): 1753–1760. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X.
11. Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetic Medicine* 2012; 29(5): 682–689. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x.
12. Home P., Naggar N.E., Khamseh M., Gonzalez-Galvez G., Shen C., Chakkarwar P., et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3): 352–363. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.021.
13. Meneghini L.F., Dornhorst A., Sreenan S. Once-daily insulin detemir in a cohort of insulin-naive patients with type 2 diabetes: a sub-analysis from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(4): 1029–1035. doi: 10.1185/03007990902840871.
14. Wang F., Carabino J.M., Vergara C.M. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003; 25(6): 1541–1577. PMID: 12860485.
15. Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., Chiodini P., Esposito K. Multiple HbA_{1c} targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *Journal of Diabetes and its Complications* 2011; 25(4): 275–281. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2011.03.005.
16. Pennartz C., Schenker N., Menge B.A., Schmidt W.E., Nauck M.A., Meier J.J. Chronic Reduction of Fasting Glycemia With Insulin Glargine Improves First- and Second-Phase Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2048–2053. doi: 10.2337/dc11-0471.
17. Meier J.J., Pennartz C., Schenker N., Menge B.A., Schmidt W.E., Heise T., et al. Hyperglycaemia is associated with impaired pulsatile insulin secretion: effect of basal insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(3): 258–263. doi: 10.1111/dom.12022.
18. Blonde L., Merilainen M., Karwe V., Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE TM study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11(6): 623–631. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01060.x.
19. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J., Davies M.J., Keenan J.F., Paul S., et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357(17): 1716–1730. doi: 10.1056/NEJMoa075392.
20. Garber A.J., Wahlen J., Wahl T., Bressler P., Braceras R., Allen E., et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1–2–3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 58–66. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00563.x.
21. Gumprecht J., Benroubi M., Borzi V., Kawamori R., Shaban J., Shah S. Intensification to biphasic insulin aspart 30/70 (BIAsp 30, NovoMix 30) can improve glycaemic control in patients treated with basal insulins: a subgroup analysis of the IMPROVE observational study. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(6): 966–972. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02064.x.
22. Moghissi E., King A.B. Individualizing insulin therapy in the management of type 2 diabetes. *The American Journal of Medicine*. 2014; 127(10): S3–10. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.002.
23. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J., Levy J.C., Darbyshire J.L., Keenan J.F., et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(18): 1736–1747. doi: 10.1056/NEJMoa0905479.
24. Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., et al. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 92(1): 1–10. doi: 10.1016/j.diabres.2010.08.006.
25. Meneghini L., Mersebach H., Kumar S., Svendsen A.L., Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapidacting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. *Endocrine Practice* 2011; 17(5): 727–736. doi: 10.4158/EP10367.OR.
26. Vijan S., Hayward R.A., Ronis D.L., Hofer T.P. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med* 2005; 20(5): 479–482. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0117.x.
27. Peyrot M., Rubin R.R., Kruger D.F., Travis L.B. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 240–245. doi: 10.2337/dc09-1348.
28. Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P. Factors associated with injection omission/non-adherence in the global attitudes of patients and physicians in insulin therapy study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(12): 1081–1087. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01636.x.
29. Vijan S., Hayward R.A., Ronis D.L., Hofer T.P. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med* 2005; 20(5): 479–482. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0117.x.
30. Davidson M.B., Raskin P., Tanenberg R.J., Vljajnic A., Hollander P. A Stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocrine Practice* 2011; 17(3): 395–403. doi: 10.4158/EP10323.OR.
31. Raccach D., Haak T.J., Huet D., Monnier L., Robertson D., Labard P., et al. Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: Results of the OSIRIS study. *Diabetes & Metabolism* 2012; 38(6): 507–514. doi: 10.1016/j.diabet.2012.08.010.
32. Rodbard H.W., Visco V.E., Andersen H., Hiort L.C., Shu D.H.W. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (Full STEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(1): 30–37. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70090-1.
33. Jonassen I., Havelund S., Hoeg-Jensen T., Steensgaard D.B., Wahlund P., Ribell U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29(8): 2104–2114. doi: 10.1007/s11095-012-0739-z.

*Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Сахарный диабет», 4/2014, стр. 108–119.*

Типичный случай сахарного диабета 1 типа с поздним аутоиммунным началом у взрослых (LADA). Случай из практики



Кривко А.А., Кособян Е.П., Александров А.А., Смирнова О.М.
ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, г. Москва

Диагностика типа сахарного диабета при классическом дебюте заболевания обычно не вызывает затруднений. Однако в последнее время все чаще встречаются формы сахарного диабета (СД), которые сразу сложно отнести к 1 или 2 типу СД. По международной статистике, около 30% больных в дебюте заболевания остаются неклассифицированными. Открытие и возможность использовать в диагностике определения аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (ГДК) изменили картину. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) определяется в 5–10% всех случаев СД по наличию аутоантител к ГДК и возрасту начала болезни после 35 лет. LADA также называют медленно прогрессирующим СД1, так как заболевание развивается медленнее типичного СД1 и приходит к инсулиновой зависимости значительно позднее. Представляет интерес типичный клинический случай позднего аутоиммунного начала СД1 у взрослых.

Пациент Н.И.Л., 40 лет, поступил в Институт диабета ФГУ ЭНЦ 20 октября 2008 г. с жалобами на повышение артериального давления, одышку, возникающие при физической нагрузке.

Клинический диагноз при поступлении:

Основной: сахарный диабет 2 типа, средней тяжести в стадии декомпенсации.

Конкурирующие: ИБС? Подозрение на открытое овальное окно. Диабетическая кардиопатия, концентрическая гипертрофия миокарда. ХСН 1 ст. (диастолическая).

Сопутствующие: мочекаменная болезнь, стадия ремиссии.

Симптоматическая артериальная гипертензия.

История жизни: рос и развивался нормально, в соответствии с возрастом. В школе активно занимался спортом (тяжелой атлетикой, бегом, плаванием).

После окончания средней школы служил в армии, там же продолжил занятия спортом (бег, лыжи, тяжелая атлетика). Закончил занятия спортом в 20-летнем возрасте. С 2003 г. работал частным предпринимателем. Живет в отдельной квартире с женой и детьми. Хобби – охота. Бытовые условия хорошие, питание достаточное. В 2002 г. бросил курить (курил в течение 16 лет, по несколько сигарет в день), злоупо-

требляет алкоголем.

Перенесенные заболевания: детские инфекции, правосторонняя пневмония в 1987 г.

Наследственность: неотягощена.

История заболевания: из анамнеза известно, что пациент со школы вел активный образ жизни, занимался спортом. В 2003 г. весил около 90 кг. С 2003 по 2004 гг. отметил прибавку в весе с 90 кг до 125 кг, появилась одышка. Прибавку в весе связывает с особенностями трудовой деятельности, перееданием, изменением качества и характера пищи, злоупотреблением алкоголем. Отмечает, что заниматься физическими нагрузками не

перестал. С 2005 г. при наклонах туловища появился шум в ушах, потемнение в глазах. При обследовании выявлено впервые повышение АД до 140/100 мм рт.ст. От назначенной гипотензивной терапии самостоятельно отказался. В связи с жалобами пациента на сухость во рту, жажду, полиурию, было рекомендовано проверить гликемию и обратиться к эндокринологу, чему пациент не придавал особого значения, однако стал придерживаться рекомендаций по питанию: ограничил в рационе употребление жиров, общее количество потребляемой пищи, увеличил потребление овощей. Через 2–3 месяца в связи с усилением вышеперечисленных жалоб, обратился в частную клинику. Впервые выявлено повышение глюкозы крови натощак до 16 ммоль/л и через 2 часа после пищевой нагрузки (больному рекомендовали сдать анализ после обычного завтрака) до 24 ммоль/л в 2005 г. После проведенного обследования эндокринологом был поставлен диагноз сахарный диабет 2 типа и назначен метформин (сиофор) по 850 мг 3 раза в сутки. В качестве гипотензивной терапии назначен эналаприл (ренитек) 5–10 мг в сутки, биспролол (конкор) 5 мг в сутки. Больной придерживался рекомендаций по питанию, прошел школу обучения больных сахарным диабетом, стал вести дневник питания, контролировал гликемию крови, АД. Как дополнительный метод лечения, применялось озонирование

крови. Через 4 месяца, на фоне проводимой терапии показатели углеводного обмена в среднем составляли 9 ммоль/л, АД 120/80 мм рт.ст., отмечено снижение массы тела на 20 кг. По настоянию лечащего врача больной был госпитализирован. В стационаре подтвержден диагноз СД2, начато лечение протофаном по 8 ЕД 2 раза в сутки, хумулином Р (по 8 ЕД перед каждым приемом пищи), изменена доза метформина (сиофор) – 850 мг 2 раза в сутки. В качестве гипотензивной терапии применялся квинаприл (аккупро), (индапамид) арифон ретард. Со слов пациента строго соблюдал рекомендации врача, вес снизился до 95 кг, гликемия натощак до 7 ммоль/л.

В том же году, после выписки из стационара проконсультирован в ФГУ ЭНЦ, терапия инсулином отменена. Назначен росиглитазон (авандия) 4 мг утром и метформин (сиофор) по 850 мг 2 раза в сутки.

С 2005 г. по октябрь 2008 г. нигде не наблюдался. Переехал на новое место жительства. В январе 2008 г. самостоятельно, по совету родственников, отменил прием авандии, сиофор принимал нерегулярно, рекомендации по питанию соблюдал, хотя от употребления алкоголя не отказался.

Данные объективного обследования: общее состояние удовлетворительное, рост – 170 см, вес 90 кг, ИМТ 31,6 кг/м². Тип телосложения гиперстенический. Кожные покровы и видимые сли-

зистые оболочки чистые, влажные, физиологической окраски. Оволосение по мужскому типу. Подкожная жировая клетчатка развита чрезмерно, распределена равномерно. Область шеи не изменена, щитовидная железа при пальпации мягко-эластической консистенции, безболезненная смещаемая при глотании, регионарные лимфатические узлы не пальпируются, безболезненны. Визуально область сердца не изменена. Видимой пульсации в области крупных сосудов нет. Границы относительной сердечной тупости: правая – по правому краю грудины, левая – на 1,0 см влево от левой срединно-ключичной линии, верхняя – III ребро. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс = ЧСС – 66 уд. в мин., АД – 140/100 мм рт.ст. Периферических отеков нет.

Пульсация периферических артерий сохранена. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка бочкообразной формы, симметрично участвует в акте дыхания. При аускультации в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 18 раз в мин. Язык влажный, чистый. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень по краю реберной дуги. Симптом Ортнаера отрицательный. Мочеиспускание свободное, дизурических явлений нет. Симптом «поколачива-

Гликемический профиль (ммоль/л)						
Дата	Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	21.00	3.00	6.00
21.10.08	7,5	6,4	6,2	6,5	–	–
22.10.08	6,0	6,0	6,5	5,5	–	–
27.10.08	8,3	6,0	5,9	7,0	–	–
28.10.08	6,5	5,5	7,8	4,1	–	–
31.10.08	7,0	5,0	6,8	7,3	7,0	–
5.11.08	8,1	7,9	6,8	8,0	–	–

ния» отрицательный с обеих сторон.

Данные лабораторных методов исследования:

- общий анализ крови: эритроциты – $5,3 \times 10^{12}/л$ (3,70–4,70), гемоглобин – 163 г/л (115–145), гематокрит – 47,5% (40,0–48,0), лейкоциты – $6,6 \times 10^9/л$ (3,6–10,0), нейтрофилы – 53,0% (43,3–75,2), лимфоциты – 35,4% (20,5–51,1), моноциты – 7,5% (1,7–11,0), эозинофилы – 4,1% (1,0–5,0), базофилы – 0,0% (0,0–1,0), тромбоциты – $265 \times 10^9/л$ (180–320), СОЭ – 9 мм/ч;
- биохимический анализ крови: глюкоза – 9,5 ммоль/л (3,3–6,4), натрий – 139,0 ммоль/л (120–150), калий – 4,4 ммоль/л (3,6–5,3), хлориды – 97,8 ммоль/л (97–108), кальций общ. – 2,39 ммоль/л (2,15–2,55), кальций ионизиров. – 1,09 ммоль/л (1,03–1,29), щелочная фосфатаза – 118,0 Ед/л (0–240), АСТ – 18,8 Ед/л (4–38), АЛТ – 26,8 Ед/л (4–41), ГГТП – 24,6 Ед/л (8,0–61,0), холестерин – 6,7 ммоль/л (3,3–5,2), ЛПНП – 4,4 ммоль/л (1,1–3,0), ЛПВП – 1,74 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л (0,10–2,20), общий белок – 77,00 г/л (60–87), креатинин – 79,0 мкмоль/л (62–106), мочевины – 5,4 ммоль/л (1,7–8,3), общий билирубин – 23,5 мкмоль/л (0–18,8), билирубин связанный – 23,5 мкмоль/л (5,0–18,8);
- коагулограмма: нормокоагуляция; гликированный гемоглобин HbA_{1c} : 8,7%;
- общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, прозрачная, глюкоза, билирубин, кетоны – нет, относительная плотность 1030, реакция – 6,0, белок – нет, лейкоциты – нет;
- анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты – 1750 в 1 мл

(0–1000), лейкоциты – 0 в 1 мл (0–2000);

- анализ мочи на МАУ: МАУ – 6,07 мг/л (0,0–20), в сут. моче – 10 мг/сут. (0–30);
- гормональный анализ крови: после пробы с пищевой нагрузкой (75 г углеводов): 0 (мин.) С-пептид – 2,6 нг/мл (1,1–4,4), инсулин – 4,6 ЕД/л (2,3–26,4), 60 мин. С-пептид – 6,3 нг/мл, инсулин – 33,3 ЕД/л, 120 мин. С-пептид – 4,7 нг/мл, инсулин – 11,3 ЕД/л, 180 мин С-пептид – 2,4 нг/мл, инсулин – 3,9 ЕД/л;
- ДНК-диагностика (HLA-типирование): DRB1*–13,17 DQA1* 0103, 0501 DQB1* 0602-8, 0201;
- иммуноанализ: обнаружены аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе 1,5 U/ml.

Данные инструментальных методов исследования:

ЭКГ: синусовый ритм, с ЧСС 69–54 в мин., брадикардия на вдохе. Отклонение ЭОС влево. Блокада передней ветви левой ножки п. Гиса. Признаки перегрузки левого желудочка. Низкий вольтаж r V1–V3 отв.

ЭХО КГ:

- АО – 28 мм; КДР ПЖ – 28 мм; КДО ЛЖ – 136 мл;
- АК – 22 мм; МЖП – 13,0 мм; КСО ЛЖ – 62 мл;
- ЛП – $42 \times 44 \times 50$; КДР ЛЖ – 49 мм; ФВ – 54%;
- ПП – 38×51 мм; ЗС ЛЖ – 12,0 мм; (по Симпсону);
- Диаметр аорты на уровне восходящего отдела – 36,7 мм.

Качество визуализации снижено. Дилатация левого предсердия. Площадь правого предсердия на верхней границе – норма. Гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина среднего сегмента задней части МЖП до 13,5 мм).

Уплотнены стенки корня аорты, по краю створки аортального клапана.

Фрагментарно уплотнены створки и подклапанные структуры митрального клапана. Про-

лабирование створок митрального клапана (передней до 4 мм). Эктопическое крепление хорд митрального клапана к базальному сегменту МЖП. Уплотнена поверхность эндокарда в полости ЛЖ. Подозрение на открытое овальное окно (диаметр отверстия около 1–2 мм) со сбросом крови слева направо.

Зон асинергии миокарда ЛЖ не выявлено.

В режиме Доплер-ЭхоКГ регистрируются регургитации: аортальная 0–1 степени, митральная 1–2 степени (максимальная скорость 3,1 м/сек.), трикуспидальная 1–2 степени (максимальная скорость 2,8 м/сек.) и легочная 1 степени.

Турбулентный трансортальный поток. Максимальная скорость 1,2 м/сек.

Диастолическая функция миокарда ЛЖ нарушена по 1 типу, в ПЖ не нарушена.

Признаки начальной легочной гипертензии (максимальное систолическое давление в легочной артерии по трикуспидальной регургитации – 31 мм рт.ст.)

НПВ не расширена (23 мм), спадается при вдохе на 50%.

Уплотнены листки перикарда.

Результаты суточного мониторинга АД: при проведении суточного мониторинга АД согласно средненочным показателям АД зарегистрирована пограничная диастолическая артериальная гипертензия. Избыточного снижения АД не выявлено.

Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ: Нарушений ритма не выявлено, регистрируется подъем ST выпуклостью вверх, количеством эпизодов 3 раза, общей продолжительностью 4 минуты, максимальное смещение ST +3,5 мм.

Заключение: на фоне синусового ритма зарегистрировано 3 эпизода подъема ST выпуклостью вверх +3,5 мм (безболевы).

УЗИ предстательной железы: V мочи до мочеиспускания – 686,1 мл, V остат. мочи –

152,7 мл. Предстательная железа правильной формы, с четкими, ровными контурами, неоднородной структуры, средней эхогенности, симметричная, размером 3,9×2,9×3,0 см (V – 17,0 см). В ткани железы в ср/3 определяется образование округлой формы с нечеткими контурами с гиперэхогенными включениями размером 1,8×2,0 см.

Консультации специалистов:

Консультация специалиста в кабинете «Диабетическая стопа»: St. Locali – кожные покровы стоп чистые.

Вибрационная чувствительность справа 6 у.е., слева 6 у.е. Тактильная, температурная чувствительность сохранены. Пульсация артерий стоп удовлетворительная. Рекомендации:

Контроль гликемии.

Уход за ногами.

После достижения уровня $HbA_{1c} < 7\%$ – курсы тиоктацид БВ 600 мг по 1 таб. утром натощак 2 месяца с периодичностью 2 раза в год.

Консультация офтальмолога: ОУ спокойный, среды прозрачны. Передний и средний отрезок без патологии, на глазном дне ДЗН бледно-розовый, четкий. Сосуды извиты, ход и контур неизменен.

Заключение: ОУ миопия слабой степени. OS амблиопия.

Рекомендовано: контроль гликемии, наблюдение 1–2 раза в год.

Заключение кардиолога: основной жалобой больного является одышка при физической нагрузке. В течение 6 лет отмечает эпизоды повышения цифр АД. Имеются признаки концентри-

ческой гипертрофии миокарда с явлениями диастолической дисфункции, что является характерным для больных сахарным диабетом с наличием диабетической кардиопатии. Учитывая наличие эпизодов подъема сегмента ST на ЭКГ, у больного имеются эпизоды безболевой ишемии миокарда. В качестве дополнительной находки: врожденный порок сердца – открытое овальное окно.

Клинический диагноз:

Основной: сахарный диабет I типа (с поздним аутоиммунным началом у взрослых), средней тяжести, стадия субкомпенсации.

Осложнения: диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорный тип I ст.

Конкурирующие: ИБС: безболевая ишемия миокарда. Подозрение на открытое овальное окно. Диабетическая кардиопатия. ХСН I ст. (диастолическая).

Сопутствующие: мочекаменная болезнь, стадия ремиссии. Симптоматическая артериальная гипертензия ОУ – миопия слабой степени, OS-амблиопия. Хронический простатит?

Проводимое лечение: диета: стол №9; авандия 4 мг утром отменена. Аккупро 5 мг утром; арифон ретард 1,5 мг утром; тромбо АСС 100 мг н/н; вазилип 10 мг н/н; тиоктицид БВ 600 мг по 1 таб. утром; глюкофаж 500 мг утром, 1000 мг вечером; лантус 10 ЕД перед сном.

В данном клиническом случае нами был поставлен диагноз сахарного диабета с поздним аутоиммунным началом у взрослых. Основанием для этого

явились прежде всего данные анамнеза: начало заболевания после 35 лет, отсутствие яркой клиники дефицита инсулина, удовлетворительная компенсация в течение ряда лет без инсулина и секретогенов. При дополнительном исследовании выявлено наличие иммунологических (антитела к глютаматдекарбоксилазе), генетических (HLA DQA*0501, DQB*0201, DRB1*17) маркеров СД1. Вместе с тем у пациента имелась избыточная масса тела, достаточная секреция инсулина, HLA DQB*0602 (защитный). Однако все это не противоречит данным, характеризующим особый вариант СД1 – LADA. Достаточная секреция инсулина в момент обследования свидетельствует о наличии состояния первичной ремиссии после проводившейся ранее инсулинотерапии. Основанием для повторного назначения инсулинотерапии в данном случае явился высокий уровень HbA_{1c} (8,7%). Учитывая избыточный вес, повышенный аппетит решено оставить глюкофаж в той же дозе. В литературе нет данных о невозможности подобной комбинированной терапии (инсулин + бигуаниды) у больных с LADA. Противопоказанным считается назначение производных сульфонилмочевины. Больной предупрежден о необходимости исключения употребления алкоголя.

Данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения представляет собой типичный случай развития СД с поздним аутоиммунным началом у взрослых. ■

Традиционные и перспективные методы антиоксидантной терапии метаболического синдрома



Ильясова Б.С.

Кафедра клинической фармакологии Казахского медицинского университета непрерывного образования, г. Алматы

Интерес к проблеме метаболического синдрома и значительно возросшее в последнее время количество публикаций о нем можно объяснить накоплением новых сведений о закономерностях его развития и ростом внимания практикующих врачей различных специальностей к данной патологии. До последнего времени наиболее очевидно просматривалась связь метаболического синдрома с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Однако проведенные исследования демонстрируют возможность различных манифестаций метаболического синдрома и актуальность этого состояния для адекватной курации многих заболеваний. В представленной статье рассматриваются ключевые аспекты метаболического синдрома и его значение в практической деятельности врача гастроэнтеролога и гепатолога [1].

Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, повышенная активность симпатической нервной системы.

Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии.

В свою очередь, гиперинсулинемия через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую инсулинорезистентность. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани, согласно гипотезе Randle, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза – жирные кислоты, препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии.

Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать

развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и инсулинорезистентности [2].

Лептин, секретируемый преимущественно адипоцитами, осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы интенсивно изучается. Многими исследованиями показано, что в печени он может тормозить действие инсулина на глюконеогенез, путем влияния на активность фосфоэнолпируваткарбоксикиназы – фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза. В некоторых исследованиях было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата

инсулинового рецептора (ИРС-1) в мышечной ткани. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие). Показана не зависящая от ИМТ положительная корреляция между продукцией лептина, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Однако имеется несколько сообщений о том, что лептин способен повышать поглощение глюкозы жировыми клетками.

Из внешних факторов, неблагоприятно влияющих на чувствительность тканей к инсулину, наибольшее значение имеют гиподинамия и избыточное потребление жира. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) в мышечных клетках. По оценкам Reaven G., у 25% лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, можно обнаружить инсулинорезистентность [3].

Избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, приводит к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток и нарушению экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, т.е. к развитию инсулинорезистентности. Гипертриглицеридемия, в особенности постпрандиальная, часто наблюдаемая у пациентов с абдоминальным типом ожирения, сопровождается избыточным отложением липидов в мышцах, которое нарушает активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Иначе говоря, вызывает инсулинорезистентность. Это далеко не полный перечень возможных механизмов развития инсулинорезистентности при абдоминально-висцеральном ожирении, что, несомненно, диктует необходимость дальнейших исследований в этой области.

Практически все составляющие метаболического синдрома являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание многократно ускоряет их развитие. Причем сочетания отдельных ком-

понентов синдрома могут рассматриваться в рамках метаболического синдрома только при наличии инсулинорезистентности.

Нарушения, объединенные рамками метаболического синдрома, длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации СД 2 типа, АГ и атеросклеротических поражений сосудов. Наиболее ранними проявлениями метаболического синдрома являются дислипидемия и артериальная гипертензия. Разумеется, не все компоненты метаболического синдрома встречаются одновременно. Каким фенотипом проявится метаболический синдром зависит от взаимодействия факторов генетических и внешней среды [4].

В условиях инсулинорезистентности при абдоминально-висцеральном ожирении, вследствие изменения активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, замедляется распад липопротеидов, богатых триглицеридами, развивается гипертриглицеридемия, что приводит к обогащению триглицеридами ЛВП и ЛНП; происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛНП и снижение уровня ХЛ ЛВП плазмы. Избыточное поступление СЖК в печень способствует усилению синтеза триглицеридов и секреции ЛОНП и аполипротеина В.

Предполагается, что улучшение чувствительности к инсулину и уменьшение хронической гиперинсулинемии у лиц без клинических проявлений синдрома способны предотвратить клиническую манифестацию синдрома, а при развившихся клинических проявлениях снизить тяжесть их течения. В связи с тем что избыточное накопление висцеральной жировой ткани является одним из основных патогенетических факторов формирования синдрома инсулинорезистентности, ведущее место в комплексном лечении больных должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-

висцерального жира. Это прежде всего рациональное питание. Рацион составляется с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий больных. Ограничивается потребление жира до 25–30% от суточной нормы калорий (уменьшение поступления насыщенных жиров до 8–10% от общего количества жира, полиненасыщенных – менее 10%, мононенасыщенных – 15% от нормы потребления жира). Снижение потребления холестерина до 250 мг в сутки, ограничение потребления быстроусвояемых углеводов, введение в рацион большого количества пищевых волокон, снижение потребления алкоголя, отказ от курения, увеличение физической активности.

Снижение массы тела на 10–15% от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обменов, снижению артериального давления [5].

Однако, применяя только немедикаментозные методы лечения (даже на фоне снижения массы тела и висцерального жира в том числе), не всегда удается компенсировать нарушения липидного и углеводного обменов и уменьшить инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Поэтому при лечении больных с метаболическим синдромом активно применяется медикаментозная терапия, особенно включение в арсенал средств терапии медикаментозных препаратов, способных воздействовать на инсулинорезистентность.

Многочисленными работами показано, что антиоксидантная терапия улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, способствует торможению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени.

При развитии у больных СД 2 типа проводится соответствующее лечение. Назначая симптоматическую терапию (гипотензивны-

ми и мочегонными препаратами) больным с метаболическим синдромом, имеющим артериальную гипертензию, необходимо учитывать влияние этих препаратов на показатели липидного и углеводного обменов.

В настоящее время феномен «окислительного стресса» рассматривают как основную причину формирования поздних осложнений сахарного диабета, в том числе генерализованного поражения нервов. В условиях хронической гипергликемии процессы аутоокисления глюкозы, активации перекисного окисления липидов и значительного накопления конечных продуктов гликирования белков приводят к избыточному образованию свободных кислородных радикалов, нарушающих деятельность клеточных структур (в первую очередь эндотелия). Это способствует развитию эндоневральной гипоксии, которая не только определяет дисфункцию нерва, но и усиливает активность свободно-радикального окисления в нервных волокнах, замыкая, таким образом, «порочный круг». Учитывая вышеизложенное, в настоящее время сформировалось представление об антиоксидантной терапии с целью коррекции неврологических расстройств, обусловленных диабетической полинейропатией. Одним из самых сильных антиоксидантов, используемых в лечении нейропатии, является тиоктовая кислота (Диалипон). Высокая эффективность и патогенетическое действие тиоктовой кислоты доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями (ALADIN, DECAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN). В исследовании ALADIN-I было показано, что внутривенное введение 600 мг альфа-липоевой кислоты в течение 3 недель привело к уменьшению клинических проявлений полинейропатии на 65% по сравнению с плацебо. В исследовании ALADIN-II, продолжающемся в течение 2 лет, при применении тиоктовой кислоты в дозе 600 или 1200 мг выявлено существенное улучшение проведения возбуждения по двига-

тельным и чувствительным нервам по сравнению с плацебо, а также отмечена хорошая переносимость препарата при долговременной пероральной терапии. В исследовании ALADIN-III после 3 недель внутривенного лечения тиоктовой кислоты наблюдалось значительное уменьшение неврологического дефицита, улучшение чувствительности и рефлексов. После последующего перорального лечения тиоктовой кислотой в дозе 600 мг 3 раза в сутки отмечалась тенденция к такому же улучшению по сравнению с плацебо. Результаты исследования ORPIL показали, что у 24 пациентов, участвующих в исследовании, при использовании тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг в сутки в течение 3 недель уменьшались нейропатические симптомы и неврологический дефицит, в то время как частота развития побочных эффектов была сопоставима с плацебо. В исследовании DECAN лечение в течение 4 мес. пациентов с СД, страдающих кардиальной нейропатией, хорошо переносимой дозой Диалипона 900 мг в сутки привело к значительному улучшению функции нервных волокон вегетативной нервной системы, что проявилось увеличением вариабельности сердечного ритма. Исследование SYDNEY I показало, что внутривенное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 3 недель приводит к клинически значимому снижению позитивной нейропатической симптоматики [6].

При проведении мета-анализа исследований ALADIN, ALADIN-III, SYDNEY-I, NATHAN-II (неопубликованное), включающих 1258 пациентов, показано, что внутривенное введение липоевой кислоты в дозе 600 мг в течение 3 недель значительно уменьшает позитивную нейропатическую симптоматику и неврологический дефицит.

Альфа-липоевая кислота. Альфа-липоевая кислота широко применяется в клинической практике – в неврологии, эндокринологии. Но неопределимо ее значение и в гастроэнтерологии, в частности в гепатологии, в лечении вирусных гепатитов, неалкогольного стеатогепатита,

хронических гепатитов, алкогольных поражений и цирроза печени, а также отравлений.

Антиоксидантный эффект. Большинство терапевтических эффектов α -липоевой кислоты непосредственно связаны с антиоксидантным эффектом. Ее антиоксидантные свойства продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях. В организме α -липоевая кислота действует в качестве резервной системы для запуска важных антиоксидантов и, кроме того, сама по себе является эффективной «ловушкой» для радикалов. Альфа-липоевую кислоту и ее восстановленную форму называют «универсальным антиоксидантом», который функционирует как на мембране, так и в водных средах. В целом антиоксидантный эффект α -липоевой кислоты объясняется способностью:

- предотвращать модификацию белков, вызванную действием глюкозы;
- увеличивать сниженный эндоневральный кровоток;
- компенсировать недостаток глутатиона в нервных клетках при нейропатии;
- снижать концентрацию диеновых конъюгатов, образующихся вследствие перекисного окисления липидов [7].

В настоящее время получены убедительные доказательства того, что α -липоевая кислота не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных систем в организме. В этом отношении ее протекторное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона, что позволяет уменьшать явления оксидантного стресса и увеличивать эндогенный антиоксидантный потенциал. В отличие от других антиоксидантов, содержащих тиоловые группы (глутатион, N-ацетилцистеин), α -липоевая кислота подавляет синтез NO гепатоцитами и клетками Купфера в ответ на инфекционные и токсические воздействия. Способность α -липоевой кислоты по-

Диалипон

Тиоктовая кислота (α -липолиевая кислота)

Почувствуй жизнь каждой клеткой!



Тормозит развитие нейропатии

- Способствует снижению глюкозы в крови
- Снижает резистентность к инсулину
- Влияет на обмен холестерина
- Улучшает функцию печени
- Играет важную роль в энергетическом обмене
- Диалипону присущи антитоксические и антиоксидантные свойства

Диалипон

Тиоктовая кислота (α -липолиевая кислота)

Раствор для инфузий 3%

10 мл раствора содержит - 300 мг α -липовой кислоты

20 мл раствора содержит - 600 мг α -липовой кислоты

Капсулы 300 мг

Одна капсула содержит - 300 мг α -липовой кислоты

Показания к применению

- диабетическая полинейропатия
- заболевания печени (гепатиты, цирроз)
- отравления солями тяжелых металлов, грибами
- при острых и хронических интоксикациях

Способ применения и дозы

Препарат применяют внутривенно взрослым в дозе 10 - 20 мл в сутки. Лучше вводить путем инфузии с физиологическим раствором: 10 - 20 мл Диалипона смешивают с 200 - 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Инфузионные растворы следует оберегать от света, прикрывая их светозащитными экранами.

В начале курса лечения на протяжении 2 - 4 недель препарат вводят внутривенно. После этого переходят на поддерживающую терапию лекарственными формами Диалипона для перорального приема (Диалипон капсулы) в дозе 300 - 600 мг Диалипона в сутки на протяжении 1 - 3 месяцев. Курс лечения Диалипоном рекомендуется проводить 2 раза в год.

Фармакокинетика

Период полувыведения препарата 30 мин. Общий клиренс составляет 694 мл/мин.

Объем распределения - 12,7 л. После однократного внутривенного введения в первые 3 - 6 ч с мочой выводится 93 - 97% α -липовой кислоты или ее дериватов.

Фармакокинетика

При пероральном приеме Диалипон быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ, метаболизируется в основном в печени путем окисления боковых цепей и конъюгации. Препарат выводится через почки (93-97%), главным образом в форме метаболитов.

Период полувыведения - 10-20 мин.

Фармакодинамика

α -липовая кислота синтезируется в организме и выступает как кофактор в окислительном декарбоксилировании α -кето кислот, играет важную роль в энергетическом обмене клетки. В амидной форме (липоамид) является эссенциальным кофактором мультиэнзимных комплексов, катализирующих декарбоксилирование α -кето кислот цикла Кребса. α -липовой кислоте присущи антиокислительные и антиоксидантные свойства, она также способна восстанавливать другие антиоксиданты, например при сахарном диабете. У больных диабетом α -липовая кислота снижает резистентность к инсулину и тормозит развитие периферической нейропатии. Способствует снижению содержания глюкозы в крови и накоплению гликогена в печени. α -липовая кислота влияет на обмен холестерина, принимает участие в регуляции липидного и углеводного обмена, улучшает функцию печени (вследствие гепатопротекторного, антиоксидантного, дезинтоксикационного действия).

Побочные действия: аллергические реакции: крапивница, экзема; в месте инъекции ощущение жгучей боли, горячие приливы, потливость, головная боль, головокружение.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата, беременность и период лактации, детский возраст до 18-ти лет.

Лекарственные взаимодействия: возможно усиление гипогликемического эффекта при приеме инсулина или пероральных сахароснижающих средств, поэтому необходим постоянный контроль уровня гликемии, особенно в начале лечения Диалипоном. В некоторых случаях необходимо уменьшить дозу инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов.

Особые указания: На способность управлять транспортом и потенциально опасными механизмами не влияет.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель ПАО «Фармак», Украина, Адрес: Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63

Перед применением препарата ознакомьтесь с инструкцией

PK-LC-5N014274 от 24.07.2009 - Диалипон раствор для инфузий 3%, PK-LC-5N014275 от 24.07.2009 - Диалипон раствор для инфузий 3%, PK-LC-5N014276 от 24.07.2009 - Диалипон раствор для инфузий 300 мг
Разрешение №2489 от 12.07.2010 г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)
Республика Казахстан, 050009, г. Алматы, ул. Амангельды 59 а, БЦ «Шартас», 9 этаж
тел./факс: +7 727 267 64 63, E-mail: a.liadobruk@gmail.com



давливать некротические реакции в печени тормозит развитие фиброза и снижает риск злокачественной трансформации гепатоцитов. Кроме того, антиоксидантный потенциал α -липоевой кислоты способствует более эффективной репарации молекул ДНК после повреждения в результате окислительного стресса.

Детоксицирующее действие. Детоксицирующее действие α -липоевой кислоты обеспечивает ее высокую эффективность в лечении гепатитов, циррозов печени, при отравлениях гепатотропными ядами и грибами. Наличие тиоловых групп позволяет предотвратить повреждающее действие четыреххлористого углерода на печень, токсическое действие тяжелых металлов, аллоксана или гистамина. Этим объясняется эффективность α -липоевой кислоты при отравлении солями тяжелых металлов и при других интоксикациях.

Липотропное действие. Альфа-липоевая кислота играет важную роль в липидном обмене. Она обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А (КоА). Альфа-липоевая кислота сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, снижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в крови, предотвращая развитие атеросклероза. Кроме того, она мобилизует жир из жирового депо организма с последующей его утилизацией в энергетическом обмене, а также усиливает усвоение аминокислоты глицин, синтез глюкозы и белка в печени [8].

Другие эффекты α -липоевой кислоты. В клинической практике препарат продемонстрировал способность потенцировать противовоспалительные свойства глюкокортикоидов, а также желчегонный и спазмолитический эффекты. Альфа-липоевая кислота обладает выраженным иммуномодулирующим свойством. При приеме α -липоевой кислоты активируется фагоцитоз

нейтрофилов и повышается уровень комплемента. Радиопротекторный эффект препарата связан с его антирадикальными свойствами.

Многочисленные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность применения α -липоевой кислоты как препарата, улучшающего метаболизм гепатоцитов и функциональное состояние печени, в том числе положительно влияющего на дезинтоксикационную функцию печени.

Сегодня α -липоевая кислота успешно применяется при хронических заболеваниях печени как препарат, обладающий гепатопротекторным эффектом, заметно улучшающий ее функциональное состояние.

Лечение вирусных гепатитов. На сегодняшний день одним из сложных вопросов гепатологии является эффективное лечение вирусных гепатитов. В первую очередь это касается наиболее тяжелых в прогностическом плане гепатитов – хронических вирусных гепатитов В и С, исходом которых является цирроз. Показано, что применение α -липоевой кислоты значительно улучшает функциональные показатели печени, нормализует уровень трансаминаз, билирубина, γ -глутаминтрансаминазы, а также замедляет прогрессирование фибротических процессов [9]. Применение препарата на фоне старта интерферонотерапии заболевания уменьшает выраженность побочных эффектов α -интерферона, сокращает продолжительность гриппоподобного синдрома, предотвращает развитие гипергликемии и тромбоцитопении [10]. На сегодняшний день накоплены убедительные данные, подтверждающие эффективность применения α -липоевой кислоты в отношении как цитолитического синдрома, так и синдрома холестаза при хронических вирусных гепатитах. Гепатопротекторное действие проявляется в более быстром купировании диспептических явлений, уменьшении УЗИ-признаков повреждения печени. При инфекционном и токсическом поражении печени α -липоевая

кислота подавляет синтез NO гепатоцитами, что способствует улучшению периферического кровотока [11].

Лечение холецистита. Были проведены клинические исследования по применению α -липоевой кислоты в комплексном лечении больных холециститом. Применение α -липоевой кислоты в комплексной предоперационной подготовке и в послеоперационном периоде способствовало более быстрой и выраженной нормализации активности лактатдегидрогеназы и малеатдегидрогеназы в сыворотке крови больных с различными формами холецистита. В ходе исследований было продемонстрировано, что применение α -липоевой кислоты повышает сократительную способность желчного пузыря. Доказано, что предоперационная подготовка с включением α -липоевой кислоты создает благоприятный фон для проведения раннего оперативного вмешательства, а применение этого препарата после операции является одной из мер профилактики развития латентной печеночной недостаточности [12].

Назначение α -липоевой кислоты больным холедохолитиазом, осложненным механической желтухой, показало ее способность снижать токсическое воздействие желчных кислот, улучшать энергообмен в гепатоцитах, ускорять нормализацию функциональных показателей печени и гемостаза и, как следствие, сокращать сроки реабилитации больных в раннем послеоперационном периоде [13].

Лечение висцеральных проявлений диабетической полиневропатии. Большую проблему в гастроэнтерологии представляет лечение висцеральных проявлений диабетической полиневропатии: недостаточности кардии, рефлюкс-эзофагита, синдрома диареи и синдрома кишечной псевдообструкции. У большинства пациентов не удается достичь постоянной нормогликемии – необходимого условия для предотвращения развития полиневропатии. В связи с этим представляет большой клинический интерес

применение α -липоевой кислоты благодаря ее способности нормализовать аксональный транспорт, уменьшать окислительный стресс, а также восстанавливать мембрану нервной клетки. Для таких пациентов важен также и гипогликемический эффект α -липоевой кислоты, реализуемый за счет усиления взаимодействия инсулина и рецепторов, повышения активности глюкозных транспортеров и внутриклеточного транспорта глюкозы, торможения процессов глюконеогенеза и кетогенеза, а также процессов избыточного неферментного гликирования. На фоне такой терапии нормализуются показатели свертывающей системы крови и улучшаются показатели иммунного статуса и цитокинового баланса [14].

Альфа-липоевая кислота обладает уникальными свойствами, что позволяет эффективно применять ее в лечении и профилактике широкого спектра заболеваний, в том

числе и при патологии печени. Высокая эффективность, хорошая переносимость, отсутствие или малая выраженность побочных эффектов являются факторами, определяющими ее выбор в лечении больных с хроническими заболеваниями печени, при различных интоксикациях.

Режим дозирования. Традиционно лечение по стандартной схеме начинают с внутривенного введения Диалипона (1200 мг в сутки) в течение 2–4 недель. Обоснованной схемой применения Диалипона является комбинация парентеральной и пероральной форм Диалипона, когда внутривенно вводят 20 мл раствора Диалипона или Диалипон Турбо однократно и через 6 часов рекомендован пероральный прием капсул по 300 мг Диалипона. Новая форма Диалипона Турбо, появившаяся недавно в Казахстане, представляет собой готовую, не требующую предварительного разведения, форму тиаоктовой кислоты. Предназначена эта

готовая форма для лечения больных с полинейропатией, как диабетического, так и токсического генеза (алкоголь, другие токсические агенты), метаболического синдрома, заболеваний печени. Возможна схема применения двукратного внутривенного введения Диалипона Турбо с достижением допустимой суточной дозировки 1200 мг [15].

Выводы

Таким образом, альфа-липоевая кислота, являясь естественным антиоксидантом, оказывает влияние на клеточный метаболизм на различных уровнях. Высокая эффективность, хорошая переносимость, отсутствие или малая выраженность побочных эффектов являются факторами, определяющими ее выбор в лечении больных с хроническими заболеваниями печени, сахарным диабетом, при различных интоксикациях, поражениях периферической нервной системы. ■

Список литературы

1. Карлович Т.И. Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Л.Ю. Ильченко, Институт полимиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва «Альфа-липоевая кислота в гепатологии».
2. Аметов А.С., Солюянова Т.Н. «Эффективность тиаоктовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии».
3. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998. 143 с.
4. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.М. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободно радикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активности ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49. №2. С. 1–4.
5. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The Advance Collaborative Group // N. Engl. J. Med. Vol. 358. P. 560–572.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 837–853.
7. Болгарская С.В. Дифференциально-диагностические особенности и подход к лечению трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом: Автореф. дисс... канд. мед. наук: 14.01.14. Киев, 2004. 19 с.
8. Скибун В.М. Патогенетические аспекты терапии нейропатической формы диабетической стопы: Автореф. дисс. канд. мед. наук. К., 2003. 17 с.
9. Boulton A.J.M. Diabetic Neuropathy. Marius Press, Manchester, 1997. 207 p.
10. Young M.J., Breddy J.L., Veves A., Boulton A.J.M. The prediction of diabetic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study // Diabetes Care. 1994. №17. P. 557–560.
11. Zigler et al. Diabetologia. 1995. №38. P. 1425–1433.
12. Gurieva I.V., Komelyagina E.U., Kuzina I.V. Effects of short course treatment with antioxidant lipoic acid in diabetic foot and diabetic foot risk group patients // Joint Meeting of Neurodiab and Diabetic Foot Study Group of the EASD. 2000. P. 23.
13. Markevich Y.O., Pavlovsky M.P., Serhiyenko O.O. Alpha-Lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathic foot // Diabetologia. 1999. V. 42 (Suppl. 1). P. 308.
14. Дривотинов Б.В., Клебанов М.З. Поражения нервной системы при эндокринных болезнях. Минск: Беларусь, 1989.
15. Отчет по клиническим испытаниям препарата Диалипон производства «Фармак» в лечении больных сахарным диабетом с диабетической периферической полинейропатией. Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины 2004 г.

Современная тактика ведения пациентов с диабетической полинейропатией



Головачева В.А., Зиновьева О.Е.
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва

Сахарный диабет (СД) – самая частая причина развития полинейропатии. Ведущее значение в предупреждении развития и прогрессирования диабетической полинейропатии (ДПН) имеет лечение СД. Фармакотерапия ДПН продолжает активно обсуждаться: эффективность одних препаратов уже доказана, в отношении других необходимо проведение большего количества рандомизированных исследований.

В статье обсуждается значение нейротропных витаминов в терапии ДПН. Представлены результаты российских и зарубежных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности препаратов, содержащих витамины группы В (Мильгамма, Мильгамма композитум) в лечении ДПН.

На сегодняшний день известно множество причин развития полинейропатий, среди которых ведущая роль принадлежит сахарному диабету (СД). Характерен клинический полиморфизм поражения периферической нервной системы при СД, при этом около 70% случаев приходится на диабетическую полинейропатию (ДПН) [1]. По результатам эпидемиологических исследований распространенность ДПН варьирует в широких пределах, что связано с особенностями контингента больных, методами обследования и диагностическими критериями, которые используются при постановке диагноза. Так, частота выявления ДПН при клиническом обследовании составляет 20%, а при проведении электронейромиографии (ЭНМГ) – 80%. В клинической практике диагноз

СД 2-го типа в половине случаев устанавливается через 5–7 лет после дебюта заболевания, когда 20–30% пациентов уже имеют клинические проявления ДПН [2].

Современные представления о патогенезе диабетической полинейропатии

В.М. Прихожан в течение многих лет изучал вопросы клинических проявлений и патогенеза неврологических осложнений СД. В монографии «Поражение нервной системы при сахарном диабете» (1981) он объединил сосудистую и метаболическую теорию развития ДПН, тем самым предвосхитив развитие представлений о патогенезе ДПН [3]. Лишь в 2001 г. американский ученый

М. Браунли опубликовал статью в журнале «Nature», в которой обобщил экспериментальные и клинические данные о биохимических основах патогенеза ДПН и рассмотрел конкретные механизмы нарушения метаболизма, лежащие в основе поражения микроциркуляторного сосудистого русла и нервных волокон [4]. В дальнейшем американские и немецкие исследователи развили теорию патогенеза ДПН, предложенную М. Браунли, опубликовав в 2003 г. результаты последних экспериментальных исследований [5].

В настоящее время доказан многофакторный характер патогенеза ДПН, пусковым механизмом которого является хроническая гипергликемия [6]. К другим патогенетически значимым нарушениям, способствующим формированию

ДПН, относятся оксидативный стресс, блокада гексозаминового пути утилизации глюкозы, активация полиолового пути метаболизма глюкозы, образование большого количества конечных продуктов избыточного гликирования (КПИГ) и их накопление в нервных волокнах, недостаточность эндоневрального кровотока [3, 7].

Выделяют следующие патогенетические механизмы повреждения клетки, индуцируемые гипергликемией: полиоловый, гексозаминовый, активация протеинкиназы С и накопление КПИГ (рис. 1). Хроническая гипергликемия приводит к нарушению энергетического обмена клетки, повышенной продукции свободных радикалов (супероксидов), повреждающих митохондриальную ДНК. Указанные нарушения, в свою очередь, активируют специальные полимеразы (PARP), уменьшающие активность ключевого фермента гликолиза – глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (ГАФДГ). Происходит накопление глицеральдегид-3-фосфата и его метаболитов, активируются альтернативные пути утилизации глюкозы [8]. Промежуточные продукты метаболизма глюкозы токсичны, их накопление в нейронах и эндотелиоцитах приводит к развитию диабетической невропатии и ангиопатии. По данным различных исследований, к факторам, способствующим развитию ДПН, относятся возраст пациентов, длительность течения СД, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) [7].

Диагностика диабетической полинейропатии

Диагноз ДПН устанавливается на основании данных анамнеза, клинического неврологического и соматического обследования, результатов инструментальных методов исследования (ЭНМГ, количественное сенсорное и вегетативное тестирование).

С развитием нейрофизиологических методов диагностики

стало возможным качественное и количественное тестирование различных типов волокон, входящих в структуру нервного ствола: толстых быстропроводящих нервных волокон – с помощью электромиографии, тонких – с помощью количественного сенсорного (КСТ) и количественного вегетативного (КВТ) тестирований. Комплексное инструментальное обследование позволило диагностировать поражение периферической нервной системы на ранней, субклинической стадии полинейропатии, что имеет огромное практическое значение: именно на этой стадии повреждение периферических нервов носит обратимый характер, поэтому проводимое лечение наиболее эффективно.

Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДСПН) – наиболее распространенный клинический вариант ДПН, на долю которого приходится более 50% всех случаев заболевания. В клинической картине ДСПН доминируют нарушения поверхностной чувствительности в ногах (боль, жжение, онемение, парестезии), позже присоединяются расстройства глубокой чувствительности и снижение сухожильных рефлексов. Как правило, двигательные нарушения минимальны и проявляются легкой слабостью и гипотрофией мышц голени и стоп. По результатам ЭНМГ нервов конечностей выявляется поражение чувствительных и двигательных волокон по типу аксонопатии, о чем свидетельствует снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов. ДПН может дебютировать с поражения тонких волокон, что не может быть обнаружено с помощью ЭНМГ. В этом случае полезным оказывается проведение ортостатической пробы или КВТ (исследования функции вегетативных волокон, в частности, иннервирующих сердечно-сосудистую систему), а также КСТ (исследование тонких волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность) [9].

Лечение диабетической полинейропатии

Первоочередной задачей лечения пациентов с ДПН является достижение показателей гликемии, близких к норме. В настоящее время установлено, что нормализация уровня HbA_{1c} должна предшествовать медикаментозной терапии ДПН [6]. Результаты исследований показали, что поддержание нормального уровня гликемии у пациентов с СД 1-го типа предупреждает развитие невропатии и таких микроваскулярных осложнений, как ретинопатия и нефропатия [10]. В случаях СД 2-го типа получены противоречивые данные в отношении прогноза развития ДПН при достижении целевых показателей гликемии. Результаты одних исследований подтверждают, что жесткий контроль уровня гликемии предупреждает развитие ДПН, другие же свидетельствуют о несостоятельности этой гипотезы и указывают на высокий риск развития гипогликемических состояний, которые, в свою очередь, приводят к повреждению периферических нервов и развитию невропатии. Обоснованной является точка зрения, что для предупреждения осложнений СД необходим также контроль липидного профиля, значений артериального давления, прекращение курения и употребления алкоголя [8].

По итогам совещания экспертов в области лечения ДПН, проведенного в Торонто в 2009 г., альфа-липоевая кислота признана единственным препаратом, который можно отнести к патогенетической терапии диабетической полинейропатии

Строго говоря, специфической терапии ДПН, доказательно эффективной и действующей на основные патогенетические механизмы повреждения нервных волокон, на сегодняшний день не существует [8, 16]. Для симптоматической терапии болевой формы ДПН применяют ряд препаратов, доказавших эффективность в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и

рекомендуемых в европейских и американских клинических руководствах для лечения пациентов с болевой ДПН.

Для лечения болевой формы ДПН рекомендуются [16, 17]:

- **антиконвульсанты:** габапентин, прегабалин, вальпроат. Роль топирамата продолжает обсуждаться, т.к. на сегодняшний день недостаточно данных, подтверждающих его эффективность;
- **антидепрессанты:** трициклический антидепрессант – амитриптилин, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксин

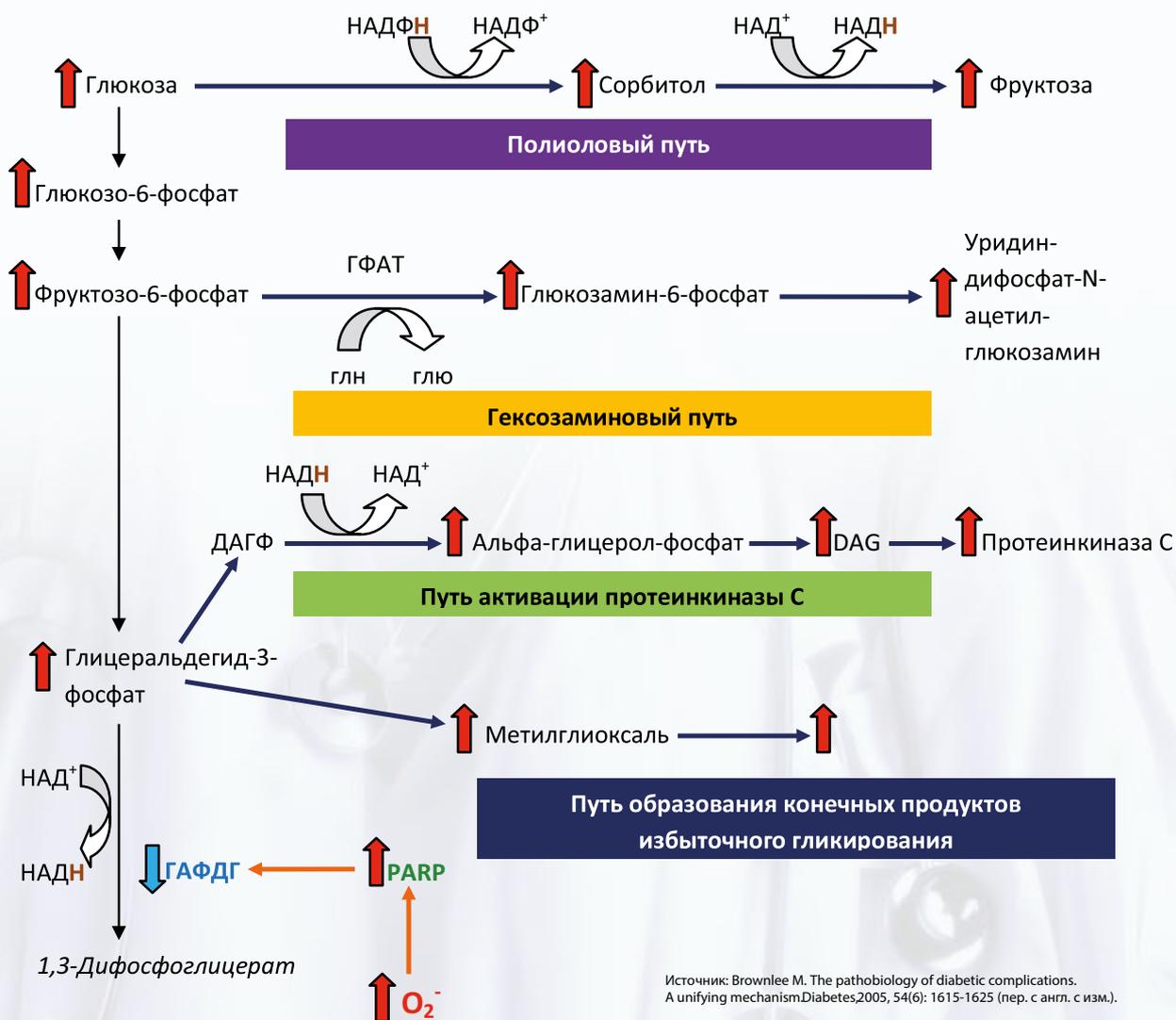
и дулоксетин. Применение амитриптилина может быть ограничено в связи с его возможными побочными эффектами, такими как задержка мочеиспускания, запоры, повышение значений артериального давления, головокружение и ортостатическая гипотензия. Рекомендуется проводить постепенную титрацию дозы амитриптилина для снижения вероятности развития побочных эффектов. Обсуждается эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. По результатам ряда

исследований, пароксетин и циталопрам могут быть эффективны в облегчении боли;

- **опиоиды:** трамадол;
- **крем с капсаицином.**

По результатам исследования, проведенного в клинике междисциплинарного лечения боли, у 2/3 пациентов с болевой формой ДПН диагностируется тревожное или депрессивное расстройство, а у 95% – нарушения сна [16].

Акупунктура и электромиостимуляция могут быть рекомендованы в качестве дополнения к медикаментозной и психокорригирующей терапии ДПН [16].



НАДН, НАД⁺, НАДФН, НАДФ⁺, GFAT – ферменты, участвующие в метаболизме глюкозы. DAGФ – диацилглицерол-фосфат. Другие аббревиатуры см. в тексте.

Источник: Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625 (пер. с англ. с изм.).

Рисунок 1. Основные патогенетические механизмы повреждения клетки, индуцируемые гипергликемией

Антиоксидантная терапия ДПН

Окислительный стресс – важное звено патогенеза ДПН, что делает патогенетически обоснованным лечение, направленное на его подавление. К препаратам с антиоксидантной активностью принято относить альфа-липоевую кислоту (АЛК). АЛК – липофильный антиоксидант, восстанавливающийся при введении в организм до дигидролипоевой кислоты, нейтрализующей свободные радикалы, супероксиды [11]. Результаты мета-анализов клинических исследований подтвердили эффективность АЛК в дозе 600 мг/сут. в форме внутривенных введений в течение 3 нед. при лечении ДПН [12, 13]. Эффективность таблетированной формы АЛК также доказана в ряде зарубежных и российских исследований [12, 14, 15]. Однако продолжительность приема этой формы препарата и необходимость повторных курсов лечения продолжают обсуждаться [12, 16, 17]. Отмечается необходимость проведения большего количества рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности таблетированных форм АЛК при ДПН, предполагающих длительный период наблюдения за пациентами [11]. По итогам совещания экспертов в области лечения ДПН, проведенного в Торонто в 2009 г., АЛК признана единственным препаратом, который можно отнести к патогенетической терапии диабетической полинейропатии [16]. Обсуждается возможность внесения АЛК в клинические рекомендации по ведению пациентов с ДПН [16].

Тиогамма – препарат альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (Wörwag Pharma, Германия), который выпускается в трех формах: концентрата для приготовления раствора для инфузий, раствора для инфузий и в таблетках. В лечении ДПН эффективно внутривенное капельное введение альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут. в течение 3 нед. [12]. На основании результатов проведенных исследо-

Таблица 1. Нейротропные функции витаминов группы В [18]

В1	В6	В12
<ul style="list-style-type: none"> • Проведение нервного импульса, обеспечение аксонального транспорта • Модуляция нервно-мышечной передачи (синтез норадреналина) • Регуляция «болевой» активности нерва • Участие в углеводном, белковом, липидном обменах 	<ul style="list-style-type: none"> • Регуляция синаптической передачи (синтез нейромедиаторов дофамина, норадреналина, адреналина, гистамина) • Обеспечение процессов торможения в центральной нервной системе – ЦНС (синтез гамма-аминомасляной кислоты) 	<ul style="list-style-type: none"> • Синтез/восстановление миелиновой оболочки • Анальгетический эффект (снижает синтез глутамата в ЦНС) • Гемо-/эритропоэз • Синтез белка, углеводов, аминокислот, липидов

ваний оптимальная суточная доза таблетированной формы АЛК с точки зрения эффективности и безопасности составляет 600 мг [11].

Оптимальная длительность приема таблетированной формы АЛК, а также необходимость продолжения терапии пероральными препаратами после курса внутривенных введений АЛК продолжают обсуждаться [11]. Получены данные, что в случаях ДПН продолжительность курса лечения таблетированными препаратами АЛК должна составлять 4–5 нед., однако необходимы дальнейшие исследования [11].

Роль витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии

На сегодняшний день назначение витаминов группы В при различных невропатиях стало традицией. Но каково же их реальное значение в терапии ДПН?

По данным экспериментальных исследований, витамины группы В выполняют ряд важных для нервной ткани функций (табл. 1) [18]. Тиамин (В1) участвует в процессах регенерации поврежденных нервных волокон и обеспечивает энергией аксональный транспорт. Его активная форма – тиаминдифосфат – кофактор фермента транскетолазы. Установлено, что при СД снижается активность транскетолазы, что приводит к

накоплению промежуточных продуктов метаболизма глюкозы. Биодоступность терапевтических доз водорастворимого тиаминизма низка из-за разрушения ее в кишечнике под действием тиаминаз [18]. Бенфотиамин – жирорастворимая форма тиаминизма, устойчивая к действию кишечных тиаминаз и обладающая высокой биодоступностью [18]. Пиридоксин (В6) участвует в синтезе транспортных белков нервных волокон. Кобаламин (В12) участвует в формировании структурных компонентов клеточных мембран.

Эффективность витаминов группы В при ДПН доказана в экспериментальных исследованиях на животных. Результаты клинических испытаний неоднозначны, эффективность применения и механизмы терапевтического действия нейротропных витаминов при ДПН продолжают активно обсуждаться.

По результатам трехнедельного рандомизированного контролируемого исследования BENDIP на фоне приема 400 мг бенфотиаминизма отмечалось значительное уменьшение интенсивности боли, но не наблюдалось улучшения вибрационной чувствительности, что, по заключению авторов, может быть связано с недостаточной продолжительностью терапии [19].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BENDIP

лечение пациентов с ДПН бенфотиамином в дозе 600 мг/сут. в течение 6 нед. привело к клинически значимому улучшению, по данным шкалы NSS (Neuropathy Symptom Score), в сравнении с пациентами, получающими бенфотиамин 300 мг и плацебо [20]. Таким образом, был доказан дозозависимый эффект препарата.

В 2008 г. опубликован Кохрановский систематический обзор результатов исследований, посвященных эффективности терапии диабетической и алкогольной полинейропатии (АПН) витаминами группы В [21]. Витамины группы В сравнивались с плацебо и другими препаратами, которые принято называть антиоксидантами. В обзор вошли 30 исследований, в целом – 741 пациент с ДПН или АПН. В двух небольших исследованиях витамины группы В не оказали значимого влияния на уменьшение боли. В одном исследовании показана эффективность витамина В1 в улучшении вибрационной чувствительности. По результатам двух крупных исследований, более высокие дозы комплекса витаминов группы В в сравнении с меньшими дозами приводят к значимому, но кратковременному уменьшению интенсивности боли и выраженности парестезий. Был сделан вывод, что количество рандомизированных исследований эффективности терапии ДПН и АПН витаминами группы В ограничено, недостаточно данных для того, чтобы сделать вывод об их эффективности или неэффективности. Доказан факт хорошей переносимости пациентами с ДПН и АПН витаминов группы В.

**Клиническая
эффективность
и безопасность
мильгаммы в лечении
диабетической
полинейропатии**

Ряд авторов указывает на целесообразность назначения

пациентам с ДПН не одного из витаминов группы В, а их комплекса – В1, В6, В12. Полагают, что нейротропные витамины дополняют действия друг друга в биохимических процессах, происходящих в нервной ткани [22].

К комбинированным препаратам витаминов группы В относятся Мильгамма (Wölgwag Pharma, Германия), выпускаемая в форме раствора для внутримышечного введения, и Мильгамма композитум (Wölgwag Pharma, Германия), выпускаемая в форме драже. В ампуле Мильгаммы объемом 2 мл содержится 100 мг водорастворимого тиамин, 100 мг пиридоксина и 1000 мкг цианокобаламина. В одном драже Мильгаммы композитум содержится 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксина.

Получены данные об эффективности Мильгаммы композитум в лечении ДПН и ДАН. По результатам открытого исследования, включавшего 14 пациентов с ДПН и ДАН, после курса лечения препаратом (1 драже 3 раза в день в течение 6 нед.) отмечались уменьшение выраженности таких симптомов, как боль, онемение, парестезии, улучшение вибрационной чувствительности и показателей тестов на вегетативную дисфункцию (уменьшение тахикардии, увеличение вариабельности сердечного ритма, повышение амплитуды вызванного кожного симпатического ответа) [23].

В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 70 пациентов с ДПН и ДАН, доказана эффективность Мильгаммы композитум (одно драже 3 раза в день) в сравнении с внутримышечными инъекциями водорастворимых витаминов В1 (100 мг), В6 (100 мг) и плацебо [24, 25]. Через 6 нед. лечения у пациентов, принимавших Мильгамму композитум, отмечалось достоверное уменьшение невропатической симптоматики (боли, жжения, онемения) в сравнении с па-

циентами, получавшими водорастворимые витамины и плацебо. Только в группе Мильгаммы композитум, по результатам ЭНМГ, выявлено достоверное улучшение функции двигательных и чувствительных волокон малоберцового и икроножного нерва. Также только у пациентов, принимавших Мильгамму композитум, отмечалось увеличение вариабельности сердечного ритма, свидетельствующее об улучшении функции кардиальных вегетативных волокон.

Ряд авторов рекомендует назначение внутримышечных инъекций Мильгаммы (по 2 мл в течение 10 дней) с последующим переходом на пероральный прием Мильгаммы композитум (по одному драже 3 раза в день в течение 2 мес.) [18]. Результаты пилотного исследования показали эффективность комбинированного лечения ДПН бенфотиамином и препаратами АЛК [26].

Таким образом, лечение ДПН заключается в контроле уровня гликемии, значений HbA_{1c} и назначении рациональной фармакотерапии. Доказательную базу в лечении болевой формы ДПН имеют антиконвульсанты (прегабалин, габапентин, вальпроат), антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин), трамадол, крем с капсаицином. В связи с высокой распространенностью нарушений сна, тревожных и депрессивных расстройств среди пациентов с болевой ДПН важную роль в терапии играет психологическая и психотерапевтическая помощь. Тиогамма (АЛК) – эффективный и безопасный препарат, обладающий антиоксидантной активностью, используемый в качестве патогенетической терапии ДПН. Эффективность терапии ДПН комбинированными препаратами витаминов группы В – Мильгаммой и Мильгаммой композитум – подтверждается результатами ряда контролируемых исследований. ■

Список литературы

1. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.H. et al. Epidemiology of diabetic neuropathy. Gries F.A., Cameron E., Low P.A. et al. Textbook of Diabetic Neuropathy, 2003: 64–82.
2. Кузина И.В., Гурьева И.В. Диабетическая невропатия. Современные тенденции антиоксидантной терапии. Трудный пациент, 2008, 7: 15–20.
3. Строков И.А., Строков К.И., Афонина Ж.А. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии. Лечащий врач, 2008, 3: 10–14.
4. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature, 2001, 414: 813–820.
5. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy Nature Med, 2003, 9: 1–6.
6. Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. Arch Med Sci, 2014, 10 (2): 345–354.
7. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: updates on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetes Care, 2010, 33: 2285–2293.
8. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes, 2005, 54 (6): 1615–1625.
9. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011.
10. Martin C.L., Albers J., Herman W.H. et al.; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. Diabetes Care, 2006, 29: 340–344.
11. Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полиневропатии. Эффективная фармакотерапия, 2013, 1: 50–54.
12. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic. Med., 2004, 21: 114–121.
13. Han T., Bai J., Liu W. et al. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. European Journal of Endocrinology, 2012, 167: 465–471.
14. Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия в лечении диабетической и алкогольной полиневропатии. Consilium medicum, 2006, 8: 120–124.
15. Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Эффективность тиолепты при диабетической полинейропатии (по данным исследования ЭТИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2013, 113 (5): 36–41.
16. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27: 629–638.
17. Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией. Нервно-мышечные болезни, 2012, 2: 7–19.
18. Строков И.А. Место нейротропных комплексов в терапии неврологических осложнений сахарного диабета. РМЖ, 2013, 30: 1535–1539.
19. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). Int J Clin Pharmacol, 2005, 43: 71–77.
20. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): result of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2008, 116: 1–6.
21. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 16 (3).
22. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии. Трудный пациент, 2009, 10: 17–22.
23. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма. Журнал неврологии и психиатрии, 1998, 9: 30–32.
24. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Преимущества бенфотиаминсодержащих препаратов в лечении диабетической полинейропатии. Фарматека, 2005, 10: 1–6.
25. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. Клиническая фармакология и терапия, 2003, 2: 6–9.
26. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alfa-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. Diabetologia, 2008, 51: 1930–1932.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №18, 2014, стр. 40–44.

МИЛЬГАММА

НЕЙРОТРОПНЫЙ КОМПЛЕКС

B₆

Участвует в синтезе ключевых нейромедиаторов. Обеспечивает синаптическую передачу.

B₁₂

Участвует в синтезе миелиновой оболочки. Обладает анальгетическим действием.

B₁ бенфотиамин

Обеспечивает аксональный транспорт. Участвует в синтезе АТФ. Патогенетическая терапия.

Ампулы с лидокаином

B1 - 100 мг
B6 - 100 мг
B12 - 1000 мкг

Таблетки

B1 бенфотиамин - 100 мг
B6 - 100 мг

Таблетки

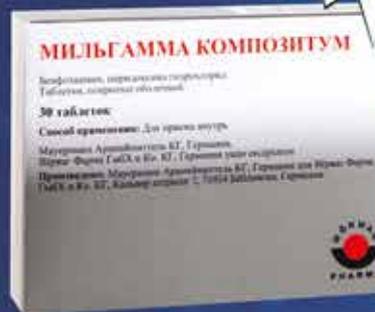
B1 бенфотиамин - 300 мг

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ СОСТАВ КАЖДОЙ ФОРМЫ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ
И ЗАЩИТЫ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН!**

- Блокирует 4 пути гипергликемического повреждения
- Улучшает функциональное состояние нервных волокон
- Предотвращает развитие и прогрессирование диабетической полиневропатии
- Применяется в 27 странах мира



PK-LC-5-Nr 015540 15.01.10



PK-LC-5-Nr 015537 15.01.10



PK-LC-5-Nr 018403 07.11.11



Вёрваг Фарма
Мы лечим осложнения диабета

Представительство Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ
в Республике Казахстан и Средней Азии
Тел./факс: +7 (727) 311 67 79, 311 67 99

Современные подходы к терапии боли при остеоартрозах



Абилова Г.Т.

Кафедра неврологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием опорно-двигательного аппарата в популяции. От начала болезни до обращения к врачу проходит значительный период времени, что, в первую очередь, обусловлено медленным развитием болезни, стадийности болезни [1].

ОА преимущественно поражает нагрузочные диартрозные суставы – коленные, тазобедренные, однако и суставы кистей, преимущественно дистальные, вовлеченные в патологический процесс. При ОА поражаются все ткани сустава, но в большей степени хрящевая пластина и субхондральная кость.

Среди факторов, влияющих на прогрессирование ОА, выделяют: возраст старше 45 лет, женский пол, наследственность, постменопаузу, предшествующую травматизацию сустава. Ряд факторов, имеющих отрицательное воздействие на хрящ, могут быть устранены самим пациентом: снижение массы тела, повышение физической нагрузки, уменьшение нагрузки на проблемные суставы, дозированное ношение груза. Обучению пациентов уделяется большое внимание в школах для больных ОА [2, 3].

По мере изучения патогенеза болезни, внедрения новых методов диагностики стало ясно, что это заболевание характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость.

Хрящевая ткань не васкуляризирована, и ее питание и оксигенация происходит за счет хондроцитов – клеток, ответственных за сохранение экстрацеллюлярного матрикса. На ранней стадии кластеры хондроцитов образуются в поврежденной области и там повышается уровень ростовых факторов, что способствует регенерации ткани. Со временем повышается синтез тканеповреждающих протеиназ (металлопротеиназ 1, 3, 9, 13 и агреканаз), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов, что приводит к образованию матрикса, не способного противостоять нормальному механическому стрессу. Эти изменения протекают асимптомно, т.к. хрящ не имеет нервных окончаний. Клинические симптомы ОА начинают проявляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики ОА [4].

Ключевым фактором в патофизиологии ОА является синовит, для диагностики которого используют инструментальные методы – ультразвуковое исследование (УЗИ) сустава, магнитно-резонансная томография (МРТ), а также гистологическое исследование биопсийного материала синовия. Синовит

является предиктором повреждения хряща. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, результатом чего является нарушение баланса репарации и дегенерации хряща с преобладанием последней. Все больше данных в литературе, свидетельствующих о том, что изначально процесс начинается в результате хронического воспаления в синовиальной оболочке, субхондральной кости и связочном аппарате [5]. Воспаление в этих структурах приводит к развитию синовита, остита, энтезитов, что подтверждается результатами МРТ. Исход воспаления завершается формированием остеофитов и деструкцией суставной поверхности. Первым симптомом, заставляющим пациента обратиться к врачу, является боль, усиливающаяся при ходьбе, спуске по лестнице и так называемая «стартовая» боль, возникающая после длительного сидения или отдыха.

Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism, EULAR) и Международным обществом по изучению ОА (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) разработаны рекомендации по лечению ОА,

которые включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения [6].

Учитывая тот факт, что больные с ОА имеют достаточно большое число сопутствующих заболеваний, требующих приема гипотензивных, сахароснижающих препаратов и других, при выборе схемы лечения этого заболевания необходимо учитывать совместимость лекарственных средств, безопасность проводимой терапии.

Лечение ОА до настоящего времени остается сложной проблемой, основанной на комплексном индивидуальном выборе тактики лечения, в зависимости от локализации и распространенности ОА, выраженности клинических проявлений, деструкции сустава, функциональной активности пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний.

Основной целью лечения ОА является уменьшение или купирование боли, улучшение функции сустава, улучшение качества жизни пациентов. Это достигается, в первую очередь, назначением быстродействующих симптоматических препаратов, к каковым относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако при длительном приеме парацетамола и в высоких суточных дозах он проявляет гепато- и нефротоксичность. НПВП широко применяются в ревматологии благодаря их анальгетическому и особенно противовоспалительному действию. При выборе НПВП у пожилых больных, а это большинство больных с ОА, необходимо учитывать особенности фармакодинамики препарата, его совместимость с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний, безопасность в плане возникновения нежелательных явлений, а также влияние на хрящ.

Боль при ОА чаще всего носит хронический характер, но при нарушении конгруэнтности суставных поверхностей могут возникать и острые боли. Поэтому для больных ОА желательно использовать НПВП, имеющие различные формы – инъекционные для купирования острой боли и пероральные – для хрониче-

ской боли. Одним из таких препаратов является Ревмоксикам (класса мелоксикамов) [7].

Фармакокинетические исследования свидетельствуют о том, что при пероральном и парентеральном введении препарата его абсорбция быстрая, дозозависимая. Связывание с белками плазмы (в основном с альбумином) составляет 99%. Мелоксикам проникает в синовиальную жидкость в концентрации приблизительно вдвое меньшей, чем в плазме крови.

Период полувыведения составляет приблизительно 20 часов.

Более безопасный механизм действия Ревмоксикама® связан с селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в сравнении с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). На сегодня очевидно, что терапевтический эффект НПВС связан с ингибированием синтеза ЦОГ-2, тогда как ингибирование ЦОГ-1 приводит к побочным эффектам со стороны желудка и почек.

Хороший и отличный анальгетический эффект получен у 80% и 89% больных при хорошей переносимости препарата [8].

Клинические исследования установили низкую частоту желудочно-кишечных побочных явлений (перфорации, образование язв и кровотечения) при применении рекомендованных доз мелоксикама в сравнении со стандартными дозами других НПВС.

Ревмоксикам® следует вводить глубоко внутримышечно.

Рекомендованная доза составляет 7,5–15 мг в сутки, в зависимости от интенсивности боли и тяжести воспаления. Курс лечения зависит от характера заболевания и эффективности терапии. Внутримышечно препарат назначают в течение первых дней лечения, а потом следует применять пероральную форму. С увеличением дозы и длительности лечения повышается риск побочных реакций, поэтому необходимо применять наименьшую эффективную дозу и самый короткий курс лечения. При комбинированном применении разных лекарственных форм препарата общая суточная доза Ревмокси-

кама не должна превышать 15 мг.

У пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности, которые находятся на диализе, суточная доза не должна превышать 7,5 мг.

Важным вопросом для пациентов старшей возрастной группы является возникновение переломов, которые (особенно переломы в области шейки бедренной кости) приводят к обездвиженности, а нередко и летальным исходам. Этому способствует повышение риска падений из-за слабости мышц нижних конечностей, боли при движении, церебральной патологии и изменения структуры костной ткани [9].

Хондропротекторы при артрозе влияют на течение заболевания, и приостанавливают разрушение хрящевой ткани, а в самой начальной стадии при изменениях тазобедренного сустава могут и полностью восстановить гиалиновый хрящ. Однако следует помнить, что действуют они не избирательно и одинаково показаны при артрозе любой локализации.

В состав хондропротекторов входит глюкозамин.

Особенность медленнодействующих симптоматических и патогенетических препаратов – наступление эффекта спустя 2–8 недель от начала лечения и сохранение этого эффекта в течение 2–3 месяцев после окончания терапии.

Действующим началом глюкозамина сульфата является сульфатное производное природного моноаминосахарида глюкозамина, обычного компонента ГАГ и протеогликанов в матриксе хряща и синовиальной жидкости.

Глюкозамин представляет собой ключевую молекулу в синтезе ГАГ и гиалуроновой кислоты, которые в совокупности составляют протеогликаны. Глюкозамин получают из хитина морских ракообразных. Глюкозамин легко проникает через биологические барьеры и быстро распределяется в тканях. Особенно хорошо абсорбируется суставным хрящом вследствие тропизма и небольшого размера молекул, что позволяет ему встраиваться в структуры хрящевой ткани, стимулируя ее синтез и угнетая дегградацию [10, 11].

Три основные соли глюкозамина – глюкозамина гидрохлорид, глюкозамина сульфат и N-ацетилглюкозамин. Лекарственные препараты, часто применяемые при лечении ОА, включают две соли – глюкозамина гидрохлорид и глюкозамина сульфат.

Глюкозамина сульфат – соединение, получаемое из глюкозамина хлорида путем добавления сульфата калия или натрия, тщательно очищенное от макромолекулярных экстрактов, с небольшой молекулярной массой (456,42 Да). Сульфатные эфиры боковых цепей ГАГ в составе протеогликанов имеют большое значение для поддержания эластичности и способности матрикса хряща удерживать воду.

Данные о механизме действия глюкозамина сульфата свидетельствуют об эффективности при парентеральном использовании препаратов. Глюкозамина сульфат стимулирует синтез физиологических протеогликанов и снижает активность катаболических ферментов, включая ММР [12, 13]. Под действием глюкозамина сульфата оказывается обратимым процесс ИЛ-1-ингибция синтеза суставного хряща. Снижается зависимость от ИЛ-1 экспрессия ферментов, участвующих в воспалении и деградации суставных тканей [14]. Глюкозамина сульфат повышает резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, активирует метаболические процессы в матриксе хряща, тем самым способствует формированию устойчивого хряща. Считается, что неорганические сульфаты влияют на фармакологическую эффективность глюкозамина сульфата, поскольку они необходимы для синтеза ГАГ и протеогликанов [15].

Один из современных препаратов, содержащих Глюкозамина сульфат, выпускается под торговой маркой Синарта (ПАО «Фармак», Украина). Клиническая эффективность и безопасность применения при ОА глюкозамина сульфата оценивались в клиническом исследовании НИИ травматологии и ортопедии Украины.

После внутримышечного введе-

ния глюкозамина сульфат быстро проходит через биологические барьеры и проникает в ткани, преимущественно суставного хряща. Период полувыведения – около 60 часов, выводится в основном почками.

Синарта вводится внутримышечно 1 раз в 2 дня, что обеспечивает условия удобства в применении. Проводимые исследования с препаратом Синарта отличались высоким методологическим уровнем, первичной оценкой эффективности являлись изменения в индексе Лекена через 15 дней после применения препарата; вторичными показателями эффективности были определены изменения в индексе WOMAC, а также доля ответивших на лечение по критериям OARSI-A.

Исследователи сделали вывод о том, что однократное внутримышечное применение 400 мг в два дня глюкозамина сульфата (Синарта) вызывает симптоматический эффект при ОА без нежелательных явлений; безопасность препарата не отличается от таковой плацебо [16].

Эффективность симптоматического (анальгетического и противовоспалительного) действия препарата Синарта доказана в клинических исследованиях с участием больных ОА [17].

Наряду с этими подходами достаточно популярными в купировании острой боли оказались также комбинированные витаминные препараты, содержащие тиамин (витамин В1), пиридоксин (витамин В6) и цианкобаламин (витамин В12). Интерес к широкому применению комбинации витаминов группы В при болях пришел из практики. С 1950 года во многих странах мира их стали рассматривать как анальгетики [18, 19]. Хорошо известно, что витамины группы В являются нейротропными и существенным образом влияют на процессы в нервной системе. У нас в стране витамины группы В применяются очень широко. Особенно популярны инъекции как отдельных витаминов (В1, В6, В12), так и их комбинаций. Клинический опыт показывает, что парентеральное использование тиамина (В1), пиридоксина (В6) и цианкобаламина (В12) хорошо купирует боль, нормализует

рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности. Поэтому при болевых синдромах врачи нередко прибегают к использованию витаминов этой группы в комбинации с другими препаратами. Популярность витаминов группы В связана и с другими аспектами. В работе с пациентами, страдающими болями, нередко приходится сталкиваться с определенными трудностями. Во-первых, это различные осложнения фармакотерапии. При неэффективности какого-либо препарата приходится назначать одновременно препараты нескольких групп, что увеличивает риск побочных эффектов, а также, как правило, повышает стоимость лечения. У многих пациентов существуют противопоказания к проведению различных обезболивающих физиотерапевтических процедур (электротерапия, магнитотерапия, тепловые процедуры и т.д.). Часто они из-за боли не могут выйти из дома, и, соответственно, проведение каких-либо процедур вне дома исключается. Кроме того, не всегда удается провести необходимые мышечные или эпидуральные блокады из-за отсутствия соответствующих условий или специалистов [20, 21].

Ряд клинических исследований был посвящен изучению эффективности комбинированного витаминного препарата Витаксон (ПАО «Фармак», Украина) в профилактике рецидивов при болях. Препарат Витаксон выпускается в парентеральной форме (В1 – 100 мг, В6 – 200 мг, В12 – 200 мкг), а также в пероральной форме (бенфотиамин – 100 мг, В6 – 100 мг). По схеме лечения препарат назначается в течение первых десяти дней в виде сочетания парентеральной и пероральной форм Витаксон, а после окончания терапии острой фазы (не превышающей 10 дней) пациентам проводилось профилактическое лечение в течение 1–2 месяцев в дозировке по 1 таблетке 2 раза в день [22, 23].

Не вызывает сомнений, что регулярные инъекции препарата, содержащих также лидокаин, способствуют положительному настрою пациента на терапию, что позволяет осуществлять полноценный лечеб-

ный процесс. Этот момент имеет значение с точки зрения лучшего понимания врачом особенности течения болезни при проведении данного лечения. Несмотря на существование различных точек зрения, в настоящее время использование витаминов группы В можно считать успешным методом лечения целого ряда нейропатий и болей в суставах [24].

Принимая во внимание выше-

сказанное, можно предположить, что помимо быстродействующих анальгетиков, одной из основных групп препаратов для лечения ОА являются медленнодействующие симптоматические препараты, анальгетический эффект которых отсрочен, но основан на патогенетическом структурно-модифицирующем действии: замедлении формирования эрозий, сохранении структуры хрящевой

пластинки, нормализации костной структуры, что приводит к снижению необходимости эндопротезирования суставов [25, 26].

Снижение болевых ощущений у пациентов, страдающих ОА, повышает у них подвижность, возможность общения, нормализует сон, снимает депрессивные расстройства, приводит к улучшению качества жизни. ■

Список литературы

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2013 г. Сайт МЗ РФ.
2. Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А., Бахтина Л.А. и соавт. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ // Научно-практ. ревмат. 2004, 42–46.
3. Kirwan J.R., Elson C.J. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications // J. Rheumat. 2000, 27, 834–836.
4. Bijlsma J.W.J., Boenbaum F., Glofber H.P.J. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. 2011, 377, 2115–2126.
5. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat. rev. Rheumatol. 2010, 6, 625–635.
6. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthritis Care Res (Hoboken). 2012, 64, 465–474.
7. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Алгоритм выбора анальгетика при лечении некоторых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Consilium medicum. 2005, 7(2), 122–124.
8. Pruss T.P., Strossing H. et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam // Postgrad. Med. J. 1990, 66, Suppl. 4: 18–21.
9. Pleiner J., Nell G., Branebjerg P. et al. Safety of lornoxicam: an interim meta-analysis of comparative clinical trials // Eur. J. Pain. 2009, 13(Suppl. 1): 191.
10. Kuzucuoglu T., Yener T., Temize F. et al. Lornoxicam and Tramadol applications for postoperative pain management in lumbar disc surgery // Regional Anesth. and Pain Med. 2005, 30, Suppl 1. P. 81.
11. Kremastinou F., Papadima A., Fotiou G. et al. Combination of morphine and lornoxicam via PCA pump for postoperative IV analgesia after spinal anesthesia // Regional Anesth. and Pain Med. 2005, 30, Suppl 1. P. 81.
12. Berry H., Bird H.A., Black C. et al. A double blind, multicenter, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee // Ann. Rheum. Dis. 1992, 51(2): 238–242.
13. Kidd B., Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis // J. Rheum. 1996, 23(9): 1605–1611.
14. Балабанова Р.М. Лечение болевого синдрома в ревматологии новым НПВП-ксефокамом // Боль. 1999, 10, 15–18.
15. Хрипунова И.Г., Хрипунова А.А., Мнацакян С.Г. Ксефокам при купировании болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом // Научно-практ. ревматол. 2006, 2.
16. Бекташев Р., Хамраев Х., Бекташев О. и соавт. Околосуставное введение ксефокама при лечении поясничного остеохондроза // РМЖ. 2010, 18(18), 1128–1129.
17. Herrmann W.A., Geertsen M.S. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbosciatica: an analysis from a randomized, double blind, multicenter, parallel group study // Int. J. Clin. Pract. 2009, 11, 1613–1621.
18. Koltka K., Talu G.K., Cengiz M. et al. Comparison of the efficacy of intraarticular administration of lornoxicam, bupivacaine and placebo on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery // Regional Anesth. And Pain Med. 2004, 29, Suppl. 2, 89.
19. Хитров Н.А., Цурко В.В., Семенов П.А. и соавт. Механизм боли при остеоартрозе у пожилых. Внутрисуставные инъекции ксефокама в лечении синовита коленных суставов // Клиническая геронтология. 2009, 2.
20. Никитин Н.А., Калмыкова Е.В. Внутрисуставная терапия синовита коленного сустава // Современная ревматология. 2007, 1.
21. Arden N.K., Nevitt M.C., Lane N.E. et al. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss and osteoporotic fractures // Arthr. Rheumat. 1999, 42: 1378–1385.
22. Zhang Y., McAlindon T.E., Hannan M.T. et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis // Arthr. Rheum. 1998, 41: 1867–1871.
23. Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы // Остеопороз и остеопатии. 1998, 3, 42–47.
24. Bergink A.P., Uitterlinden A.G., Van Leeuwen J. et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee // J. Clin. Rheumat. 2009, 15(5), 230–237.
25. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза // Consilium med. 2009, 11, 100–104.
26. Dougades M., Nguyen M., Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial // Arthr. Rheum. 2001, 44, 2539–2547.



Глюкозамин Синарта

для активной жизни



Тройное действие:

- 1) Хондропротекторное
- 2) Противовоспалительное
- 3) Обезболивающее



- Стимулирует синтез гликозаминогликанов
- Замедляет процессы дегенерации суставного хряща
- Восстанавливает функциональную активность суставов

Показания к применению

Лечение симптомов остеоартрита: боль и функциональная ограниченность.

Способ применения и дозы

Внутримышечно.

Перед применением смешать раствор В (растворитель) с раствором А (раствор препарата) в одном шприце. Приготовленный раствор препарата вводят внутримышечно по 3 мл (раствор А+В) 3 раза в неделю через 1 день в течение 4-6 недель.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций 200 мг/мл по 2 мл, в комплекте с растворителем (диэтаноламин) по 1 мл.

Фармакокинетика

После внутримышечного введения глюкозамина сульфат быстро проходит через биологические барьеры и проникает в ткани, преимущественно суставного хряща. Период полувыведения – около 60 часов, выводится в основном почками.

Фармакодинамика

Глюкозамина сульфат стимулирует синтез гликозаминогликанов и, соответственно, суставных протеогликанов. Кроме того, глюкозамин проявляет противовоспалительные свойства, замедляет процессы дегенерации суставного хряща главным образом за счет его метаболических активностей, способности угнетать активность интерлейкина-1, лизосомальных ферментов, коллагеназы и фосфолипазы А2. Эффект от лечения глюкозамина сульфатом проявляется через 2-3 недели от начала лечения.

Побочные действия

Боль в желудке, метеоризм, тошнота, головная боль, сонливость.

Противопоказания

Индивидуальная повышенная чувствительность к глюкозамина сульфату, лидокаину и вспомогательным компонентам препарата, аллергия на моллюсков, морепродукты, АГ, тяжелые формы ХСН, детский возраст до 18 лет, беременность и период лактации.

Лекарственное взаимодействие

Не смешивать в одном шприце с другими препаратами. Не использовать другие растворители кроме того, который прилагается.

Особые указания

Перед применением необходимо провести кожную пробу на чувствительность лидокаина. Следует с осторожностью применять пациентам с непереносимостью глюкозы и с бронхиальной астмой.

Условия отпуска из аптек По рецепту.

Перед применением препарата ознакомьтесь с инструкцией.

РК-ЛС-5№020221 от 11.11.2013
Разрешение №385 от 13.08.2014г.



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)
Республика Казахстан, 050009, г. Алматы, ул. Амангельды 59 а, БЦ «Шартас», 9 этаж
тел./факс: +7 727 267 64 63, E-mail: a.liadobruk@gmail.com

Диабет 2-го типа повышает риск развития психических расстройств

Люди с сахарным диабетом должны постоянно контролировать свой рацион, уровень сахара в крови и принимать лекарства по расписанию. Такой образ жизни может свести с ума любого человека. Исследователи из Гарвардской медицинской школы выяснили: диабетики более склонны к депрессии и тревожным расстройствам, чем люди, страдающие от других заболеваний, при которых тоже необходимо соблюдать определенный режим, пишет Zee News.

Специалисты генетически модифицировали мышей. Грызунов сделали устойчивыми к инсулину. Оказалось, устойчивость к инсулину связана со снижением уровня

ключевого нейромедиатора дофамина в областях мозга, связанных с депрессией и тревогой. Сначала ученые заметили, что мыши демонстрировали поведение, характерное для депрессии и тревожных расстройств. Затем исследователям удалось определить механизм, снижавший уровень дофамина в мозге.

Молодые, генетически модифицированные мыши вели себя так же, как нормальные грызуны. Однако у подопытных животных в возрасте 17 месяцев (окончание зрелого возраста у мышей) развивались серьезные поведенческие расстройства. Пока неясно, почему изменения в поведении появляются с возрастом. То же самое наблюдается при некоторых неврологических заболеваниях у лабораторных мышей и у людей.

Источник: Meddaily.ru

Ежедневная порция йогурта снижает риск сахарного диабета

Гарвардские ученые сообщают, что ежедневное употребление йогурта снижает риск развития сахарного диабета 2-ого типа на 18 процентов. Полученные ими выводы опубликованы в журнале BMC Medicine.

Исследователи проанализировали результаты трех крупных исследований, в которых принимали участие около 200 тысяч медицинских работников. Все участники прошли опрос с целью определить состояние здоровья и уровень потребления молочных продуктов в начале исследования. За весь период в общей сложности было выявлено более 15 тыс. случаев развития сахарного диабета 2-ого типа.

Результаты исследования показали, что высокий уровень употребления йогурта способствует снижению риска развития сахарного диабета 2-ого типа. Данные были откорректированы с учетом наличия хронических заболеваний у участников, их пищевых привычек, возраста и индекса массы тела.

Затем ученые сравнили полученные результаты с данными ряда других исследований, которые также изучали связь между употреблением молочных продуктов и вероятностью развития этого заболевания. В итоге ученые пришли к выводу о том, что ежедневное употребление в пищу около 28 граммов йогурта способствует снижению риска развития диабета на 18 процентов.

По словам авторов статьи, теперь необходимо провести дополнительные исследования в этой области для подтверждения полученных результатов.

Источник: Medportal.ru



Диабет в среднем возрасте может привести к деменции через 20 лет

Американские исследователи выяснили, что люди, страдающие сахарным диабетом в среднем возрасте, гораздо чаще страдают от когнитивных дисфункций и проблем с памятью в течение следующих 20 лет, чем люди с нормально регулируемым уровнем глюкозы в крови. Результаты проведенной работы опубликованы сегодня в журнале Annals of Internal Medicine.

Ученые использовали данные исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), в котором с 1987 по 2013 год наблюдали состояние здоровья почти 15,8 тысяч людей среднего возраста. В итоге было обнаружено, что у людей с плохо контролируемым диабетом снижение когнитивных функций встречалось на 19 процентов чаще. Также небольшое снижение когнитивных функций было более характерно для людей с хорошо контролируемым СД и преддиабетом.

Основываясь на результатах исследования, ученые пришли к выводу, что сахарный диабет (СД) ускоряет нормальный процесс старения мозга в среднем на пять лет. К примеру, снижение когнитивных функций и памяти у 60-летнего диабетика сравнимо с таковым у 65-летнего человека, не страдающего СД.

Уже известно, что лишний вес и ожирение значительно увеличивают вероятность развития СД 2-ого типа. «Если вы хотите иметь ясный ум в 70 лет, необходимо правильно питаться и вести физически активный образ жизни уже в 50 лет», – прокомментировала полученные результаты ведущий исследователь Элизабет Селвин (Elizabeth Selvin) из Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. – И если мы приложим больше усилий для профилактики и контроля сахарного диабета, это поможет предотвратить или задержать развитие деменции у многих людей».

Источник: Medportal.ru

Партнеры

В гликемическом контроле



АПИДРА СолоСТАР® инсулин глужизин

Постприандиальный контроль гликемии

ЛАНТУС СолоСТАР® инсулин гларгин

Контроль уровня глюкозы – на протяжении 24 часов, день за днем

Апидра® СолоСтар®

Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Торговое название препарата: Апидра® СолоСтар®. Международное непатентованное наименование: Инсулин глужизин. Лекарственная форма: Раствор для инъекций 100 ЕД/мл, шприц-ручка 3 мл № 5. Показания к применению: лечение сахарного диабета у взрослых, подростков и детей 6 лет и старше, когда необходима инсулинотерапия. Способ применения и дозы: Апидру следует вводить незадолго (0-15 мин) до или вскоре после приема пищи. Апидру необходимо использовать в режимах, содержащих инсулин среднего или длительного действия или аналог базального инсулина, его можно использовать вместе с оральными средствами гипогликемического действия. Дозу Апидры подбирают в индивидуальном порядке. Фармакокинетические свойства инсулина глужизина, обычно, сохраняются у больных с нарушением почечной функции. Однако, потребность в инсулине при нарушении почечной функции может снижаться. Фармакокинетические свойства инсулина глужизина у больных с нарушением функции печени не изучались. У больных с нарушением почечной функции потребность в инсулине может снижаться ввиду снижения способности к глюконеогенезу и снижению метаболизма инсулина. Данные о фармакокинетике в организме больных пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом, недостаточны. Нарушение почечной функции может привести к снижению потребности в инсулине. Побочные действия: гипогликемия; реакции на месте введения инъекции и местные реакции повышенной чувствительности: покраснение, отечность и зуд на месте инъекции; системные реакции повышенной чувствительности: крапивница, чувство стеснения в груди, одышка, аллергической дерматит и зуд; липодистрофия. Противопоказания: гипогликемия; гиперчувствительность к инсулину глужизину или любому компоненту препарата. Лекарственное взаимодействие: К веществам, способным усиливать гипогликемизирующий эффект в крови и повышать склонность к гипогликемии, относятся пероральные антидиабетические средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего энзима, дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы MAO, пентоксифиллин, пропранолол, салицилаты и сульфаниламидные антибиотики. К веществам, способным снижать гипогликемизирующий эффект в крови, относятся глюкокортикостероидные гормоны, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматролин, симпатомиметики (например, эфедрин, адреналин), салбутамол, тербуталин, гормоны щитовидной железы, эстрогены, прогестины (например, в оральных контрацептивах), ингибиторы протеазы и атипичные антипсихотические лекарственные препараты (например, оланзапин и клоzapин). Особые указания: Клиническая информация по назначению Апидры детям младше 6 лет ограничена. Беременность и лактация: Соответствующих данных о применении инсулина глужизина беременными женщинами нет. Женщинам, кормящим грудью, может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты. Форма выпуска: По 3 мл препарата помещают в картридж из бесцветного стекла (тип I). Картридж монтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Производитель: Санофи-Авентис, Дойчланд ГмБХ, Германия.

PK-PC-5N014329 от 03.06.2014

Лантус® СолоСтар®

Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Торговое название: Лантус® СолоСтар®. Международное непатентованное наименование: Инсулин гларгин. Лекарственная форма: раствор для инъекций 100 ЕД/мл. Показания к применению: лечение сахарного диабета у взрослых, подростков и детей от 2-х лет и старше. Способ применения и дозы: Лантус® следует применять один раз в день, в любое время суток, но в одно и то же время, ежедневно. Режим дозирования (доза и время введения) Лантуса следует подбирать в индивидуальном порядке. Больным, страдающим 2 типом сахарного диабета, Лантус® можно также применять вместе с пероральными противодиабетическими лекарственными препаратами. У больных пожилого возраста (≥ 65 лет) прогрессирующее снижение функции почек может привести к устойчивому снижению потребности в инсулине. У больных со сниженной функцией почек потребность в инсулине может уменьшаться из-за сниженного метаболизма инсулина. У больных с нарушением функции печени потребность в инсулине может снижаться вследствие снижения способности к глюконеогенезу и снижению метаболизма инсулина. Побочные действия: гипогликемия; липодистрофия; реакции на месте инъекции: покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление; липодистрофия; аллергические реакции немедленного типа, выработка антител к инсулину, нарушение зрения; ретинопатия; отек; дисгевзия; миалгия. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ. Лекарственное взаимодействие: К веществам, способным усиливать гипогликемизирующий эффект в крови и повышать предрасположенность к гипогликемии, относятся пероральные противодиабетические средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), дигоксин, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), пентоксифиллин, пропранолол, салицилаты и сульфаниламидные препараты. К веществам, способным ослабить гипогликемизирующий эффект в крови, относятся кортикостероидные гормоны, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, астрогены и прогестины, производные фенотиазина, соматролин, симпатомиметики (например, эфедрин, адреналин), салбутамол, тербуталин, гормоны щитовидной железы, атипичные антипсихотические лекарственные препараты (например, клоzapин и оланзапин) и ингибиторы протеазы. Особые указания: Педиатрическая популяция: Безопасность и эффективность применения препарата Лантус® доказаны у подростков и детей от 2 лет и старше. Лантус® не был изучен у детей младше 2 лет. Беременность и лактация: Во время беременности, в случае необходимости, применение Лантуса возможно. Женщинам, кормящим грудью, может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты. Форма выпуска: По 3 мл препарата в картридже из прозрачного, бесцветного стекла (тип I). Картридж монтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Производитель: Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ, Германия.

PK-PC-5N014303 от 28.01.2014
Разрешение №KZ94VBV0000527 от 28.10.2014

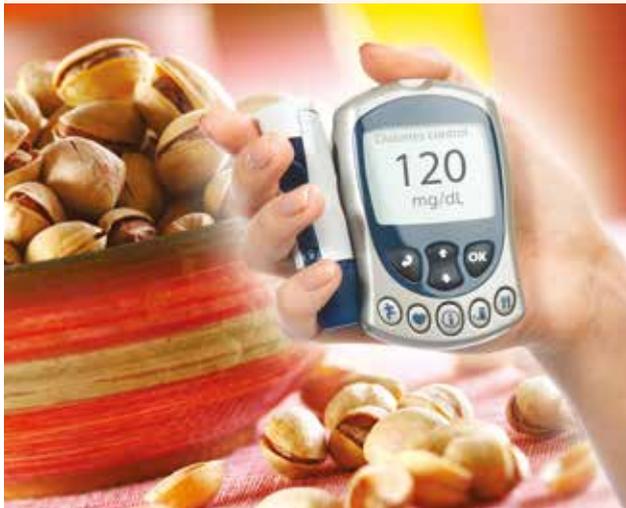
ООО «Санофи-Авентис Казахстан», 050013 г. Алматы, ул. Фурманова, 187Б
Тел: +7 727 244 50 96. Факс: +7 727 258 25 96
E-mail: quality.info@sanoifi.com

SANOIFI

Фисташки эффективны против развития сахарного диабета

Фисташки могут предотвратить развитие сахарного диабета, установили ученые из Испании. Как оказалось, фисташки богаты ценными ненасыщенными жирами, которые могут оказаться особенно полезными для людей с преддиабетом. Результаты исследования были опубликованы в журнале *Dietology*.

Пациенты с диагнозом преддиабет относятся к группе риска развития сахарного диабета.



В норме в организме вырабатывается гормон инсулин для получения энергии из глюкозы при приеме пищи. При сахарном диабете усваивается не вся глюкоза: она накапливается в крови и нарушает зрение, работу почек, сердца и нервной системы.

Специалисты из университета Ровира и Вирхили предположили, что фисташки способствуют нормальному обмену веществ у людей с преддиабетом.

В исследовании приняли участие 54 человека с пред-

диабетом. Участников разделили на две группы. Первая группа придерживалась средиземноморской диеты и съедала в течение четырех месяцев по 56,7 граммов (2 унции) фисташек ежедневно. Вторая группа сначала сидела на диете, а потом тоже употребляла фисташки.

Нельзя не отметить, что рацион обеих групп был одинаков по содержанию жиров, клетчатки и насыщенных жирных кислот.

В результате было установлено, что вес участников первой группы не изменился, однако уровень сахара и гормона инсулина в крови упал. Тогда как во время соблюдения контрольной диеты эти показатели росли.

«Как оказалось, большое количество питательных веществ, содержащихся в фисташках (ненасыщенных жиров, клетчатки, антиоксидантов и каротиноидов), помогает организму легче перерабатывать сахар», - объясняют авторы работы.

Ученые также подчеркнули, что употребление фисташек помогло снизить проявление воспалительных процессов. Кроме того, в фисташках меньше калорий, по сравнению с остальными орехами и они имеют более высокий уровень биологически активных соединений вроде лютеина, бета-каротина, гамма-токоферола и фитостероидов.

В предыдущих работах на аналогичную тему было установлено, что в фисташковых орехах содержатся клетчатка, микроэлементы, антиоксиданты и большое количество ненасыщенных жиров, которые помогают снижать концентрацию холестерина в крови и благотворно сказываются на работе сердца.

Ранее эксперты из Университета штата Пенсильвания установили, что употребление двух порций фисташек в день уменьшает сужение сосудов в ответ на стресс.

По материалам Medical News Today

Подготовил Владислав Воронников

Источник: Medlinks.ru

Частый прием антибиотиков повышает риск развития диабета

Многokратный прием некоторых видов антибиотиков может привести к развитию диабета 2 типа, говорится в результатах исследования, опубликованного в *European Journal of Endocrinology*.

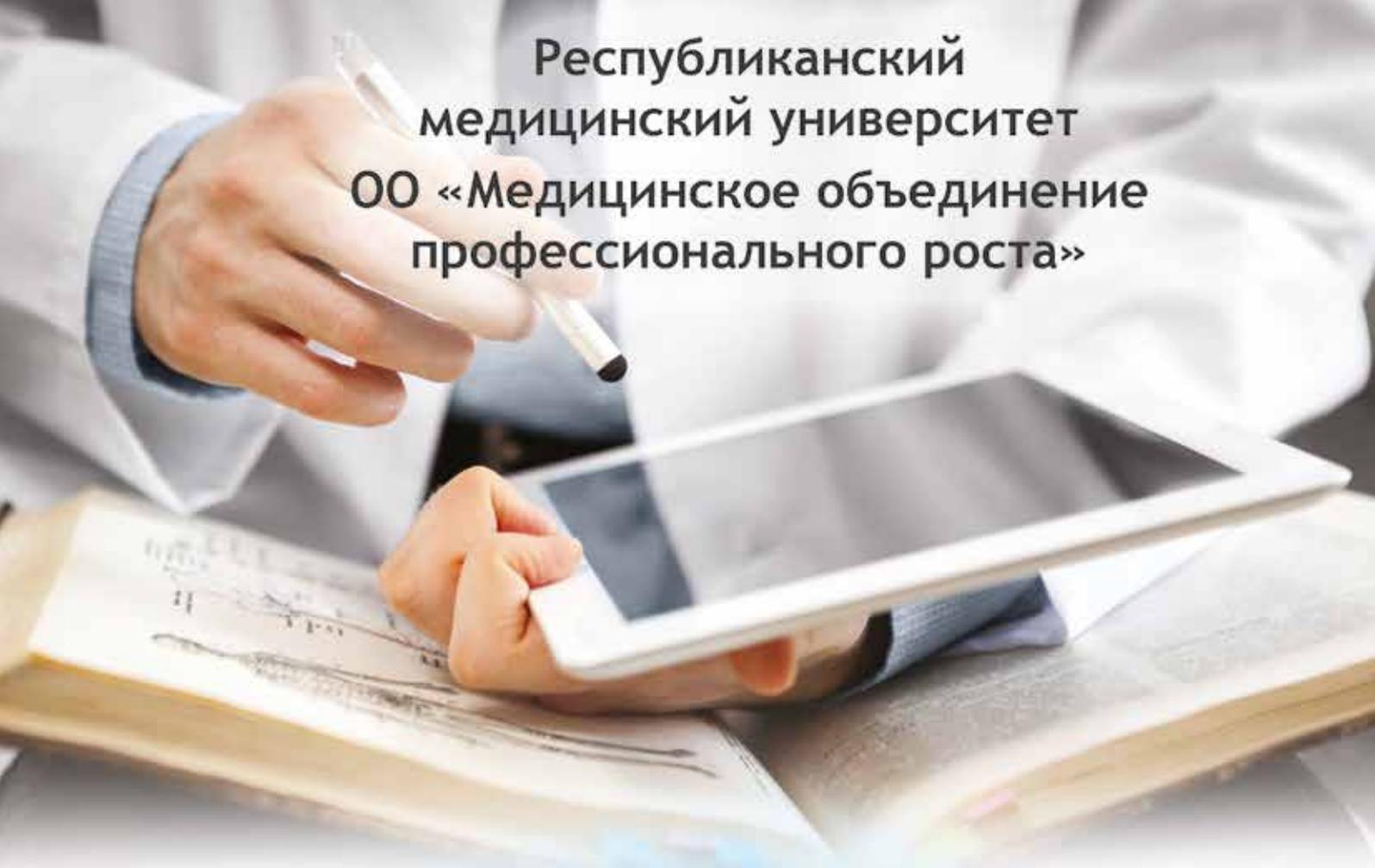
Группа ученых из Университета Пенсильвании проанализировала данные 200 тысяч больных, которые принимали антибиотики в течение года до выявления у них диабета, и сравнила их с данными 800 тысяч пациентов без диабета.

Выяснилось, что прохождение 2-5 курсов лечения антибиотиками приводит к повышенному риску диабета – особенно при использовании пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов и хинолонов. При этом один курс лечения никак не влияет на развитие диабета.

Причиной такой зависимости могут быть изменения в составе микробиома, которые происходят из-за многократного приема антибиотиков.

Источник: Medportal.ru





Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Тражента®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан от 11.06.2014 года №413

Торговое название ТРАЖЕНТА®

**Международное непатентованное
название** Линаглиптин

Лекарственная форма Таблетки, покрытые
пленочной оболочкой 5 мг

Состав Одна таблетка содержит *активное вещество* – линаглиптин 5 мг, *вспомогательные вещества*: маннитол, крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, коповидон, магния стеарат, оболочка Опадрай® розовый (O2F34337): гипромеллоза 2910, титана диоксид (Е 171), тальк, макрогол 6000, железа (III) оксид красный (Е 172).

Описание Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой светлого-красного цвета, с гравировкой символа компании на одной стороне и с гравировкой «D5» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа
Сахароснижающие препараты для перорального приема. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4). Линаглиптин.

Код АТХ А10ВН05

Показания к применению Сахарный диабет 2 типа с целью улучшения гликемического контроля (в сочетании с диетой и физическими упражнениями) в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или инсулином (применяемым совместно или без метформина и/или пиоглитазона и/или производного сульфонилмочевины), или в комбинации с метформином, применяемым совместно с производными сульфонилмочевины.

Способ применения и дозы Рекомендуемая доза составляет 5 мг однократно в день внутрь. Тражента может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня.

Нарушения функции почек У пациентов с нарушениями функции почек изменений дозирования не требуется. **Нарушения функции печени**

У пациентов с нарушениями функции печени изменений дозирования не требуется. **У пациентов пожилого возраста** Изменений дозирования не требуется. **Пропущенная доза** В случае пропуска дозы препарата ее следует принять, как только пациент об этом вспомнит. Двойная доза в один и тот же день приниматься не должна.

Побочные действия При монотерапии препаратом Тражента: Редко гипогликемия, панкреатит, кашель, головокружение. Очень редко гиперчувствительность, назофарингит. При комбинированной терапии: Часто гипогликемия. Редко панкреатит, кашель, запор. Очень редко гиперчувствительность, ангионевротический отек, крапивница, головокружение, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, назофарингит, увеличение массы тела. **Результаты постмаркетинговых исследований:** сыпь

Противопоказания сахарный диабет I типа, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет вследствие недостатка данных по эффективности и безопасности

Лекарственные взаимодействия Приведенные ниже клинические данные свидетельствуют о небольшом риске клинически значимых взаимодействий при одновременном применении лекарственных препаратов. Клинически существенных взаимодействий, которые бы требовали изменений дозирования, не наблюдалось. Тражента не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, симвастатина, пиоглитазона, варфарина, дигоксина или оральных контрацептивных препаратов.

Метформин. Совместное применение метформина (многократный ежедневный прием дозы 850 мг 3 раза в день) и Траженты в супратерапевтической дозе (10 мг 1 раз в день) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики Траженты или метформина. Таким образом, Тражента не является ингибитором транспортных молекул органических катионов. **Производные сульфонилмочевины.** Совместное применение Траженты внутрь (многократный прием дозы 5 мг) и однократной дозы глибенкламида (глибурид, 1,75 мг) не изменяло фармакокинетику Траженты в стационарном периоде. Однако отмечалось клинически несущественное снижение AUC и C_{max} глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном CYP2C9, эти данные также подтверждают вывод о том, что Тражента не является ингибитором CYP2C9. Не ожидается клинически существенных взаимодействий и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом, толбутамидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием CYP2C9. **Тиазолидиндионы.** Совместное применение Траженты (многократный прием супратерапевтической дозы 10 мг в день) и пиоглитазона (многократный прием дозы 45 мг в день), который является субстратом для CYP2C8 и CYP3A4, не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина или пиоглитазона, или активных метаболитов пиоглитазона. **Ритонавир.** Совместное применение Траженты (однократная доза 5 мг внутрь) и ритонавира (многократный прием дозы 200 мг внутрь) увеличивало AUC и C_{max} Траженты, соответственно примерно в два и три раза. Эти изменения фармакокинетики Траженты не считались клинически значимыми. Поэтому клинически существенные взаимодействия с другими ингибиторами Р-гликопротеина/CYP3A4 не ожидаются, и изменений дозирования не требуется. **Рифампицин.** Многократное совместное применение Траженты и рифампицина приводило к снижению AUC и C_{max} Траженты в стационарный период фармакокинетики соответственно на 39,6% и 43,8% и к снижению ингибирования базальной активности DPP-4 примерно на 30%. Таким образом, ожидается, что клиническая эффективность Траженты, применяющейся в комбинации с активными индукторами Р-гр, будет сохраняться, хотя может проявляться не в полной мере. **Дигоксин.** Совместное многократное применение Траженты (5 мг/сут.) и дигоксина (0,25 мг/сут.) не оказывало влияния на фармакокинетику дигоксина. **Варфарин.** Тражента, применяемая многократно в дозе 5 мг в день, не изменяла фармакокинетику S(-) или R(+) варфарина, являющегося субстратом для CYP2C9, что свидетельствует об отсутствии у Траженты способности ингибировать CYP2C9. **Симвастатин.** Тражента, применявшаяся многократно в супратерапевтической дозе 10 мг в день, оказывала минимальное влияние на фармакокинетику симвастатина, что не требует коррекции дозирования. **Оральные контрацептивные препараты.** Совместное применение Траженты в дозе 5 мг с лево-

норгестрелом или этинилэстрадиолом не изменяло фармакокинетику этих препаратов в стационарном периоде.

Особые указания Тражента не должна использоваться у пациентов с сахарным диабетом I типа или для лечения диабетического кетоацидоза. В течение пострегистрационного периода было зафиксировано развитие острого панкреатита у пациентов, принимающих Траженту. В случае развития панкреатита прием Траженты следует прекратить. В случае применения Траженты в комбинации с метформином или производными тиазолидиндионом, которые, как считается, не вызывают гипогликемию, частота развития гипогликемии была сходной с соответствующим эффектом плацебо. Производные сульфонилмочевины вызывают гипогликемию, поэтому в случае применения Траженты в комбинации с производными сульфонилмочевины следует соблюдать осторожность. Может рассматриваться возможность снижения дозы производных сульфонилмочевины. **Фертильность, беременность и лактация** Исследования по воздействию препарата на фертильность человека не проводились. В исследованиях на животных при использовании Траженты в дозах, достигавших 240 мг/кг/день и приводивших к воздействию (судя по величине AUC), превышавшему воздействие у человека примерно в 943 раза, неблагоприятных влияний на фертильность не обнаружено. В качестве меры предосторожности применение Траженты во время беременности и в период лактации не рекомендуется. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами** Не проводилось исследований по изучению такого влияния. Учитывая случаи головокружения при приеме препарата, следует соблюдать осторожность. Если пациенты испытывают головокружение, они должны избегать потенциально опасных видов деятельности, в том числе вождения автотранспорта и управления механизмами.

Передозировка Во время проведения контролируемых клинических исследований у здоровых испытуемых однократные дозы линаглиптина, достигавшие 600 мг (в 120 раз превышавшие рекомендуемую дозу), переносились хорошо. Опыта применения доз, превышающих 600 мг, у человека не имеется. **Симптомы:** гипогликемия, тошнота, головокружение. **Лечение:** симптоматическое – промывание желудка, прием адсорбентов, внутривенное введение жидкостей, контроль и нормализация гликемического профиля.

Форма выпуска и упаковка По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой печатной матово-лакированной. По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Берингер Ингельхайм Роксан Инк., США

**Владелец регистрационного
удостоверения**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия